Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

PROGNOSE VON KRANKEN MIT LEBERZIRRHOSE

KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNG AN 533 PATIENTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

WOLFGANG GULICH
aus Stuttgart

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546527_0006

Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

PROGNOSE VON KRANKEN MIT LEBERZIRRHOSE

KATAMNESTISCHE UNTERSUCHUNG AN 533 PATIENTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

WOLFGANG GULICH
aus Stuttgart

1985

Dekan: Professor Dr. H.D.Waller

1. Berichterstatter: Professor Dr. H.Schomerus

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. U.T.Hopt

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung 1

II. Ablauf der Studie 5

III. Sicherung der Diagnose "Leberzirrhose" 7

IV. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Geschlechtsverteilung 10

Altersverteilung 13

Ätiologische Einteilung der 533 Zirrhosen 19

Begleitkrankheiten 35

Klinische Befunde bei der Erstaufnahme 39

Todesursachen 60

Prognose/Überlebenszeit 65

Prognose in Abhängigkeit vom Geschlecht 67

Prognose in Abhängigkeit vom Alter 70

Prognose in Abhängigkeit von der Ätiologie 72

Prognose in Abhängigkeit vom Schweregrad 74

V. Zusammenfassung 86

VI. Literaturverzeichnis 90

E I N L E I T U N G

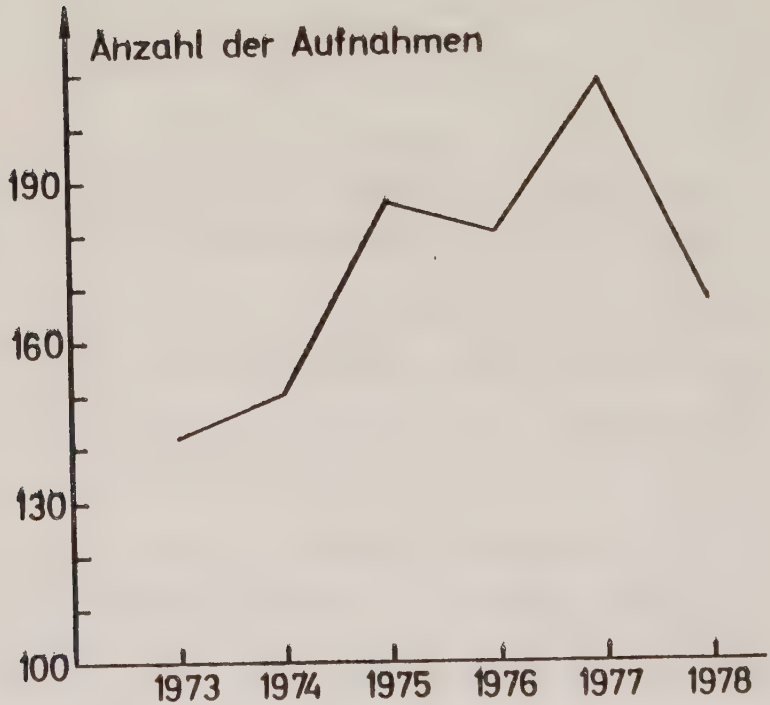
In der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen erfolgten in der Zeit vom 1.1.1973 - 31.12.1978 1.033 Aufnahmen von 533 Patienten, bei denen die Diagnose einer Leberzirrhose bekannt war oder in diesem Zeitraum erstmals gestellt wurde.

Dies entspricht bei insgesamt 35.393 von 1973 - 1978 stationär aufgenommenen Kranken der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen einem Prozentsatz von 2,9% (1,05% bei GIGGLBERGER (18)).

Anmerkung : Als Datum der Diagnosestellung der Leberzirrhose wurde aufgrund fehlender oder unzureichender Vorinformationen - wie bei CREUTZFELDT und BECK (7) - immer das Datum der ersten Klinikaufnahme in Tübingen eingesetzt.

Die Zahl der stationären Aufnahmen von Patienten mit Leberzirrhose stieg von 1973 - 1975 kontinuierlich an, stagnierte 1976, setzte sich mit einem weiteren Anstieg 1977 fort, um dann 1978 wieder etwas abzunehmen, wobei sie sich trotzdem auf einem gegenüber 1973 um 18% höheren Niveau einpendelte (siehe Abbildung 1 , Seite 2).

Abbildung 1 : Stationäre Aufnahmen (n=1.033) von Patienten mit Leberzirrhose im Tübinger Krankengut von 1973 - 1978



Nach allgemeinen Statistiken (17,18,20,30,39,40,60,61) ist eine weltweite Zunahme der Zahl der Leberzirrhosen und der Zahl der Todesfälle an Zirrhose zu beobachten. Dabei wird dem Alkohol eine bedeutende,wenn nicht die bedeutendste Rolle zugeschrieben (20,39,40),was auch die Tatsache beweisen dürfte,daß in Weinanbaugebieten in Deutschland (z.B. Rheinland-Pfalz,Baden-Württemberg) gegenüber den anderen Gebieten eine stark erhöhte Anzahl von Leberzirrhose-Kranken und an Leberzirrhose Verstorbenen zu verzeichnen ist (31).
Frankreich und Portugal,sogenannte klassische Weinanbauländer,stehen sogar an der Spitze der Mortalitätsquoten (9).
Für die Bundesrepublik Deutschland stellte das Statistische Bundesamt in Wiesbaden (48,49) folgende Zahlen auf:

Tabelle 2 : Zunahme der Zahl der an Leberzirrhose Verstorbenen in der Bundesrepublik Deutschland

Jahr	Zahl der Verstorbenen
1960	10.527
1970	14.901
1978	16.953

In der Literatur bestehen Unterschiede in der Beurteilung der Prognose der Leberzirrhose.
UFER et al. (56) behaupten,daß die moderne Komabehandlung,vor allen Dingen die Anwendung von antibiotischen Medikamenten,die Überlebenschance der Zirrhose-Kranken entscheidend verbessert habe.Auch KALK (25) betont,daß die früher schlechte Prognose von Patienten mit Leberzirrhose durch frühzeitige Diagnosestellung und infolge moderner Therapie günstig beeinflußt werden konnte.
GARCEAU und die "Boston Inter-Hospital Liver Group" (17) sehen dagegen keine signifikante Lebensverlängerung durch die Einflüsse der modernen Therapie.Die Überlebensrate sei trotz energischer Behandlung nur wenig höher als bei Patienten vor 1942.CREUTZFELDT und BECK (7) betonen ebenfalls,daß kein Unterschied in der Überlebenszeit von Patienten bestehe,die nach neuesten therapeutischen Errungenschaften behandelt wurden und solchen,die keine Behandlung erhielten,weil sie von ihnen abgelehnt wurde.
Auch SAUNDERS et al. (40) vertreten die Meinung,daß moderne Behandlungsmethoden die Prognose nicht verbessern. Lediglich Alkoholabstinenz soll sich bei der alkoholischen Leberzirrhose auf die Überlebensaussichten sehr günstig auswirken.
Das Ziel unserer Studie soll daher sein,aufgrund dieser vielen,unterschiedlichen Ansichten,einen Beitrag über die Prognose von Patienten mit Leberzirrhose zu leisten, der sich auf eigene Erfahrungen mit 533 Patienten stützt.

A B L A U F D E R S T U D I E

Von 1973 - 1978 wurden 533 Patienten mit Leberzirrhose einmal oder mehrfach in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen behandelt.

Es wurden folgende Parameter erfaßt:

Geschlecht

Alter bei Erstaufnahme

Die Anamnese im Hinblick auf die mögliche Ätiologie der Leberzirrhose

Alkoholmenge

Trinkdauer

Aszites

Ödeme

Coma hepaticum - Enzephalopathie

Ösophagusvarizen - Blutung aus denselben

Laborwerte (Hämoglobin, Thrombozyten, Quick-Wert, Bilirubin, Albumin, Gamma-Globuline)

Morphologische Sicherung der Leberzirrhose (Histologisch, laparoskopisch, autoptisch)

Hautzeichen (wie Palmarerythem und Dupuytren'sche Kontraktur)

Leberspezifische Zeichen (wie Hepatomegalie, Ikterus, Spider naevi)

Portale Hypertension

Nebendiagnosen(Begleitkrankheiten)bei Leberzirrhose-Diagnose

Anzahl der Krankenhausaufenthalte in Tübingen

Dauer der Krankenhausaufenthalte (in Tagen)

Todestag - Todesursache

Um Aussagen über die Prognose der Krankheit machen zu können,mußte der weitere,nicht stationäre Verlauf der Patienten verfolgt werden.
Wir schrieben deshalb die Hausärzte der Patienten an mit der Bitte um Mitteilung,ob die Patienten noch leben oder ob und woran sie verstorben sind (Originalfragebogen im Anhang).
So konnten wir in 92,1% = 491 Patienten eine Aussage über Überlebenszeit und Todesursache machen.
Über den Verbleib der restlichen 42 Patienten (=7,9%) konnten wir keine Informationen mehr erhalten,da die Patienten zum Teil unbekannt verzogen waren,zum Teil aber auch einen neuen Hausarzt aufsuchten,der von uns nicht mehr ausfindig gemacht werden konnte.
Unsere Studie begann,wie bereits erwähnt,am 1.1.1973, Stichtag war der 31.Oktober 1981.Es wurden alle bis dahin erhältlichen Informationen über das Befinden der Patienten berücksichtigt.

S I C H E R U N G D E R D I A G N O S E

Die Diagnose einer Leberzirrhose war in unserem Krankengut bei 417 Patienten = 78,2% histologisch,laparoskopisch oder autoptisch gesichert.

Bei den restlichen 116 Patienten = 21,8% waren die klinischen und klinisch-chemischen (Labor-)Befunde so eindeutig,daß auch hier von dem Vorliegen einer Leberzirrhose ausgegangen werden konnte.

Eine Leberzirrhose wurde bei folgenden Pathologika als klinisch und klinisch-chemisch gesichert angesehen: Leberspezifische Zeichen (vergleiche Definition S.42), Hautzeichen (Definition S.57),Portale Hypertension (Aszites und/oder Ösophagusvarizen) und/oder wenn drei der vier folgenden Laborwerte pathologisch verändert waren: Quick-Wert,Bilirubin,Albumin,Gamma-Globuline (siehe Normalwertgrenzen auf Seite 46).

Die meisten Patienten wiesen mehrere Merkmale gleichzeitig auf.

Tabelle 3 : Sicherung der Diagnose "Leberzirrhose"

Diagnose gesichert	Anzahl der Patienten		Prozentualer Anteil (%)	
Histologisch	243		45,6	
Laparoskopisch	79	417	14,8	78,2
Autoptisch	95		17,8	
Anhand klinischer und klinisch-chemischer Befunde	116		21,8	
	533		100,0	

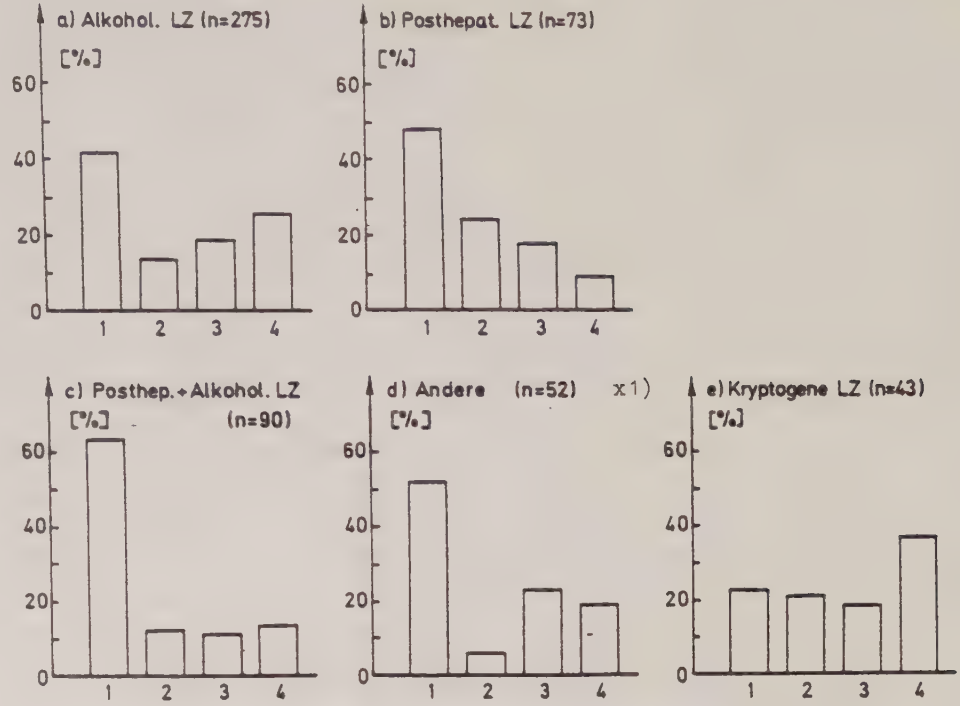
Andere Autoren geben ähnliche Werte an.So wurde bei EPPLE et al. (12) die Diagnose der Leberzirrhose in 80% der Fälle histologisch,laparoskopisch oder autoptisch gesichert.Bei den restlichen 20% waren die klinischen und klinisch-chemischen Befunde so typisch,daß an der Richtigkeit der Diagnose nicht gezweifelt werden konnte.Es wird jedoch nicht näher erläutert,aufgrund welcher pathologischen Parameter die Diagnose als klinisch und klinisch-chemisch gesichert angenommen wurde. BETTENDORF (4) konnte bei 68% die Diagnose "Leberzirrhose" histologisch und/oder laparoskopisch sichern, während in 32% der Fälle die Diagnose klinisch hinreichend gesichert wurde.

Etwas höhere Werte geben die Autoren SAUNDERS et al. (40) mit 89% morphologisch gesicherten Fällen sowie HÄLLEN und KROOK (20) an,die sogar bei 90,3% die Diagnose "Leberzirrhose" morphologisch sichern konnten.

Abbildung 4 (Seite 9) zeigt,aufgegliedert nach den verschiedenen Ätiologien,wie die Diagnose einer Leberzirrhose gestellt wurde.

Die Diagnose einer kryptogenen Zirrhose wurde prozentual gesehen häufiger als alle anderen Leberzirrhose-Formen anhand klinischer und klinisch-chemischer Befunde gestellt. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$, χ^2 -Test).

Abbildung 4 : Sicherung der Diagnose "Leberzirrhose", aufgegliedert nach den verschiedenen Ätiologien



1 = Histologisch, 2 = Laparoskopisch, 3 = Autoptisch, 4 = Klin. + Klin.-Chem. Befund

x1) Darunter faßten wir 14 verschiedene Ursachen für die Entstehung einer Leberzirrhose zusammen (siehe Seite 32)

G E S C H L E C H T S V E R T E I L U N G

Unter den 533 Patienten waren 373 Männer (=70%) und 160 Frauen (=30%).
Daraus ergibt sich ein Verhältnis Männer zu Frauen von 2,3 : 1 .

Die Zusammensetzung unserer Kranken bezüglich der Geschlechtsverteilung entspricht derjenigen von POPPER und SCHAFFNER (37). Ansonsten liegt sie, wie der Tabelle 5 (Seite 11) zu entnehmen ist, genau im mittleren Bereich der von verschiedenen Autoren angegebenen Werte.

"Die Bevorzugung des männlichen Geschlechtes wird mit dem häufigeren Auftreten von Alkoholismus bei den Männern in Zusammenhang gebracht" (EPPINGER (10)).
In der Tat beträgt das Verhältnis Männer zu Frauen bei den alkoholischen Leberzirrhose-Patienten unseres Krankengutes sogar 3,7 : 1 .

Tabelle 5 : Geschlechtsverteilung bei verschiedenen Autoren
(Geordnet nach zunehmendem Verhältnis)

Autor	Jahreszahl	Verhältnis ♂ : ♀	n
Hällen+Krook	1963	1,5:1	360
Franken+Mohr	1969	1,6:1	276
Holzner et al.	1956	1,7:1	439
Frank+Leodolter	1971	1,7:1	271
Bettendorf	1969	1,9:1	600
Cerlek	1964	2,0:1	362
Popper+Schaffner	1961	2,3:1	1198
Gulich	1982	2,3:1	533
Ufer et al.	1966	2,6:1	174
Wildhirt	1955	2,7:1	367
Creutzfeldt +Beck	1966	2,8:1	560
Ruf-Bächtiger	1967	2,9:1	132
Epple	1975	3,2:1	307
Garceau	1964	3,4:1	471
Brick+Palmer	1964	3,5:1	1000
Gigglberger	1968	4,1:1	400

In Tabelle 6 ist die Geschlechtsverteilung der 533 Zirrhosepatienten, aufgeteilt in Altersgruppen zu je zehn Jahren dargestellt.

Tabelle 6 : Geschlechtsverteilung, aufgeteilt in Altersgruppen zu je 10 Jahren

Alter	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	>80
Männer+ Frauen	4	8	94	125	125	123	46	8
Männer	2	6	72	96	82	84	26	5
Frauen	2	2	22	29	43	39	20	3
Verhältnis ♂:♀	-+)	3,0:1	3,3:1	3,3:1	1,9:1	2,1:1	1,3:1	1,6:1

+) wegen zu geringer Anzahl von Patienten in dieser Gruppe, wird dieser Wert nicht berücksichtigt.

Es zeigt sich, daß sich das Geschlechtsverhältnis Männer zu Frauen mit zunehmendem Alter verschiebt: die Zahl der Frauen, die an Leberzirrhose erkrankten, nahm gegenüber den Männern zu.

Dieselbe Beobachtung machten auch FRANK und LEODOLTER (13).

A L T E R S V E R T E I L U N G

Das durchschnittliche Alter aller Patienten zum Zeitpunkt der Erstaufnahme in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen betrug 53 Jahre (RUF-BÄCHTIGER : 55 Jahre (39)), wobei der jüngste Patient 14 Jahre,der älteste Patient 85 Jahre alt war.

Die Männer waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Leberzirrhose in Tübingen durchschnittlich 52 Jahre alt (GIGGLBERGER : 54 Jahre (18));jüngster Patient 16 Jahre, ältester Patient 85 Jahre.Sie waren damit jünger als die Frauen,bei denen das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 56 Jahren lag (GIGGLBERGER : 58 Jahre (18)).Ähnlich wie bei den Männern waren die jüngste Patientin 14 und die älteste Patienten 84 Jahre alt.

Bei den Frauen wurde also die Diagnose "Leberzirrhose" etwa 4 Jahre später gestellt als bei den Männern.

Nach EPPLE et al. (12) liegt das - unter Berufung auf HÄLLEN und KROOK (20) - an den bei Männern wesentlich häufiger vorkommenden alkoholischen Leberzirrhosen.

Sie sollen in der Regel früher diagnostiziert werden als die anderen Leberzirrhose-Formen (kryptogene,biliäre).Auch die posthepatitischen Zirrhosen sollen später erkannt werden (20).

Da diese Leberzirrhose-Formen beim weiblichen Geschlecht relativ häufiger auftreten als bei männlichen Leberzirrhotikern,könnte dieser Sachverhalt das höhere Le-

bensalter der Frauen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erklären (12).

Unsere Untersuchungen bestätigen dies, wie auch noch die anschließende ausführliche Aufschlüsselung der Zirrhoseformen nach den verschiedenen Ätiologien zeigen wird.

Die Häufigkeit der alkoholischen Leberzirrhose liegt bei den Männern mit 57,9% an erster Stelle (vergleiche Abbildung 11, Seite 20); bei den Frauen nur 36,9% und damit um 21% geringer. Es folgt die alkoholische und posthepatitische Leberzirrhose mit 18,5% bei den Männern, nur 13,1% bei den Frauen.

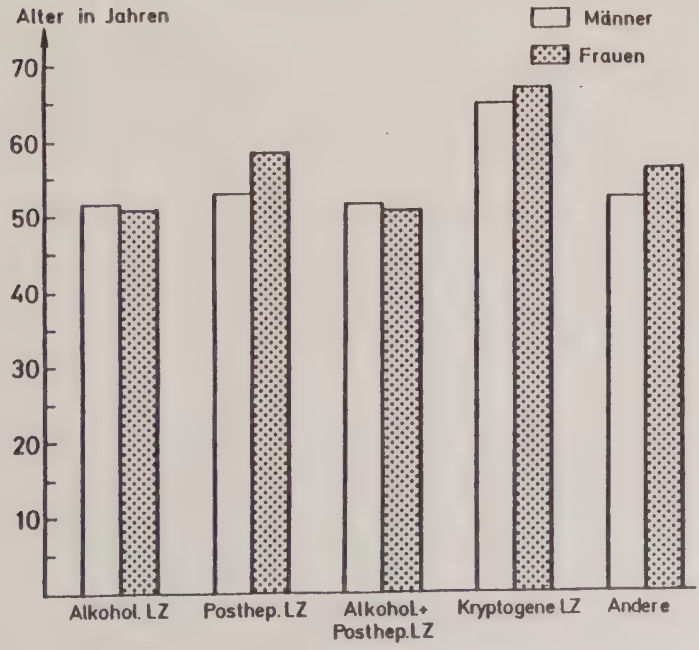
Faßt man die Prozentzahlen der Zirrhosen, bei denen der Alkohol ätiologisch von Bedeutung ist, zusammen, so erhält man ein noch gravierenderes Verhältnis von 76,4% bei den Männern zu 50% bei den Frauen.

An dritter Stelle der Häufigkeiten liegt die posthepatitische Zirrhose, an der 12,3% der Männer und 16,9% der Frauen litten. Der Prozentsatz der kryptogenen Leberzirrhose beträgt bei den Männern 5,9%, bei den Frauen liegt dieser Wert um 7,2% höher, nämlich bei 13,1%. Alle anderen Formen (Zirrhose cardiaque, biliäre Zirrhosen etc., siehe unter Ätiologie 4) belaufen sich bei den Männern auf 5,4%, bei den Frauen hingegen auf 20% (siehe Tabelle 12, Seite 21).

Bei den Frauen überwiegen gegenüber den Männern relativ die nicht alkoholischen Leberzirrhose-Formen, die nach HÄLLEN und KROOK (20) (siehe oben) später diagnostiziert werden, womit das höhere Lebensalter zum Zeitpunkt der

Diagnosestellung erklärt wäre.
Auch bei EPPLE et al. (12) erfolgte die Diagnosestellung bei den weiblichen Patienten durchschnittlich etwa sechs Jahre später als bei den männlichen Patienten.
Als weiteres Indiz dafür, daß die alkoholische Leberzirrhose in der Regel früher diagnostiziert wird als die anderen Formen (12,20), könnte das durchschnittlich jüngste Lebensalter der Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose gegenüber den anderen Leberzirrhose-Formen gewertet werden.

Abbildung 7 : Durchschnittsalter der Patienten bei der Erstaufnahme .



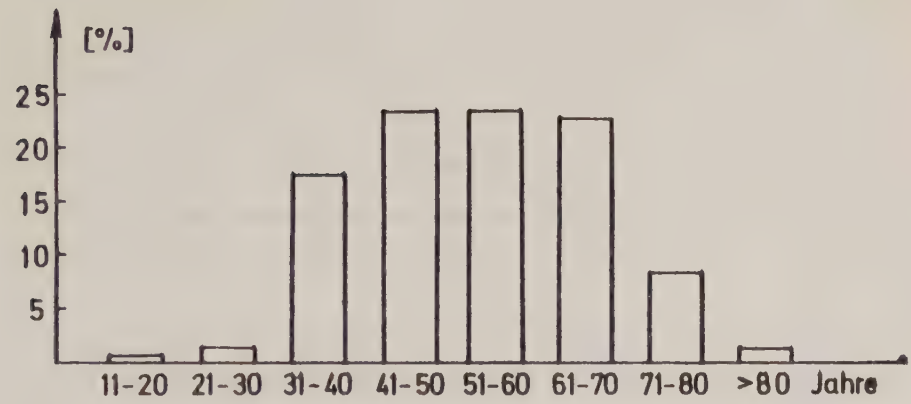
Es liegt bei den Männern bei 51,3 Jahren, bei den Frauen bei 51,2 Jahren. Bei den Frauen ist nur in der Gruppe der alkoholischen und posthepatitischen Zirrhosen das Durchschnittsalter mit 50,7 Jahren niedriger, wobei auch hier, wie wir später sehen werden, eine bedeutende Alkoholanamnese berücksichtigt werden muß, was die These wiederum bestätigen würde.

Die Tabelle 8 und Abbildung 9 geben die Altersverteilung in Gruppen zu je zehn Jahren an.

Tabelle 8 : Altersverteilung der 533 Zirrhose-Patienten, aufgeteilt in Altersgruppen zu je 10 Jahren

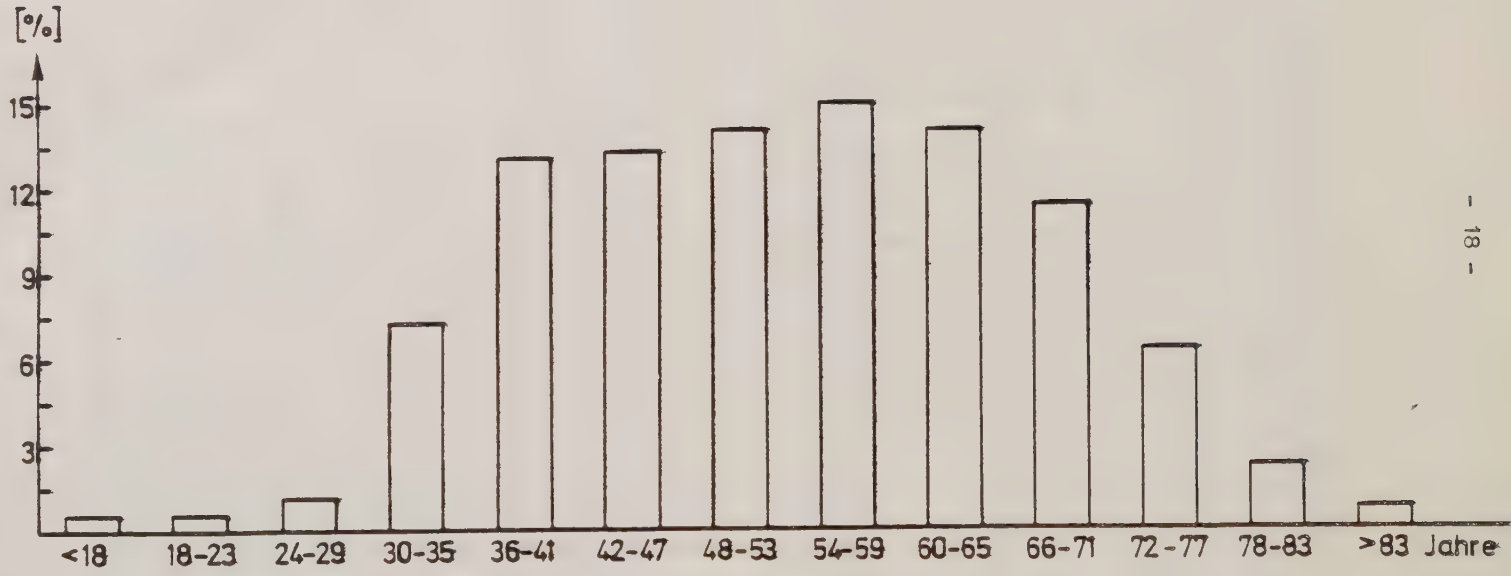
Altersgruppe	Anzahl der Patienten	%
11-20	4	0,7
21-30	8	1,5
31-40	94	17,6
41-50	125	23,5
51-60	125	23,5
61-70	123	23,1
71-80	46	8,6
> 80	8	1,5
	533	100,0

Abbildung 9 : Prozentuale Altersverteilung der Zirrhose-Patienten in Altersgruppen zu je 10 Jahren (Graphische Darstellung von Tabelle 8)



Am häufigsten trat die Leberzirrhose zwischen dem 5. und 7.Lebensjahrzehnt auf (70,1% aller Fälle).
Dies deckt sich mit der Angabe vieler Autoren (5,6,7,18, 37,61),die eine Leberzirrhose ebenfalls im Alter zwischen 41 und 70 Jahren am häufigsten beobachteten.
Eine noch detailliertere Bestimmung ermöglicht Abbildung 10,in der die Patienten in Altersgruppen zu je sechs Jahren aufgeteilt wurden.
Der Altersgipfel liegt genau zwischen 54 und 59 Jahren.
Die Studien von EPPLE et al. (12),RUF-BÄCHTIGER (39) und BETTENDORF (4) lieferten dieselben Ergebnisse.

Abbildung 10 : Altersverteilung der 533 Zirrhose-Patienten, zur Verdeutlichung aufgeteilt in Altersgruppen zu je 6 Jahren



A U F G L I E D E R U N G der verschiedenen Leberzirrhose-Formen nach der Ä T I O L O G I E

Ebenso wie viele andere Autoren (2,7,12,13,15,16,20,25, 39,58),nahmen wir die ätiologische Aufgliederung der verschiedenen Leberzirrhose-Formen anhand der anamnestischen Angaben vor.
Sofern sie vorlagen und zur Klärung der Ätiologie der Leberzirrhose beitragen konnten,wurden auch histologische Befunde verwertet.

Abbildung 11 : Prozentualer Anteil der verschiedenen ätiologischen Faktoren bei Männern und Frauen

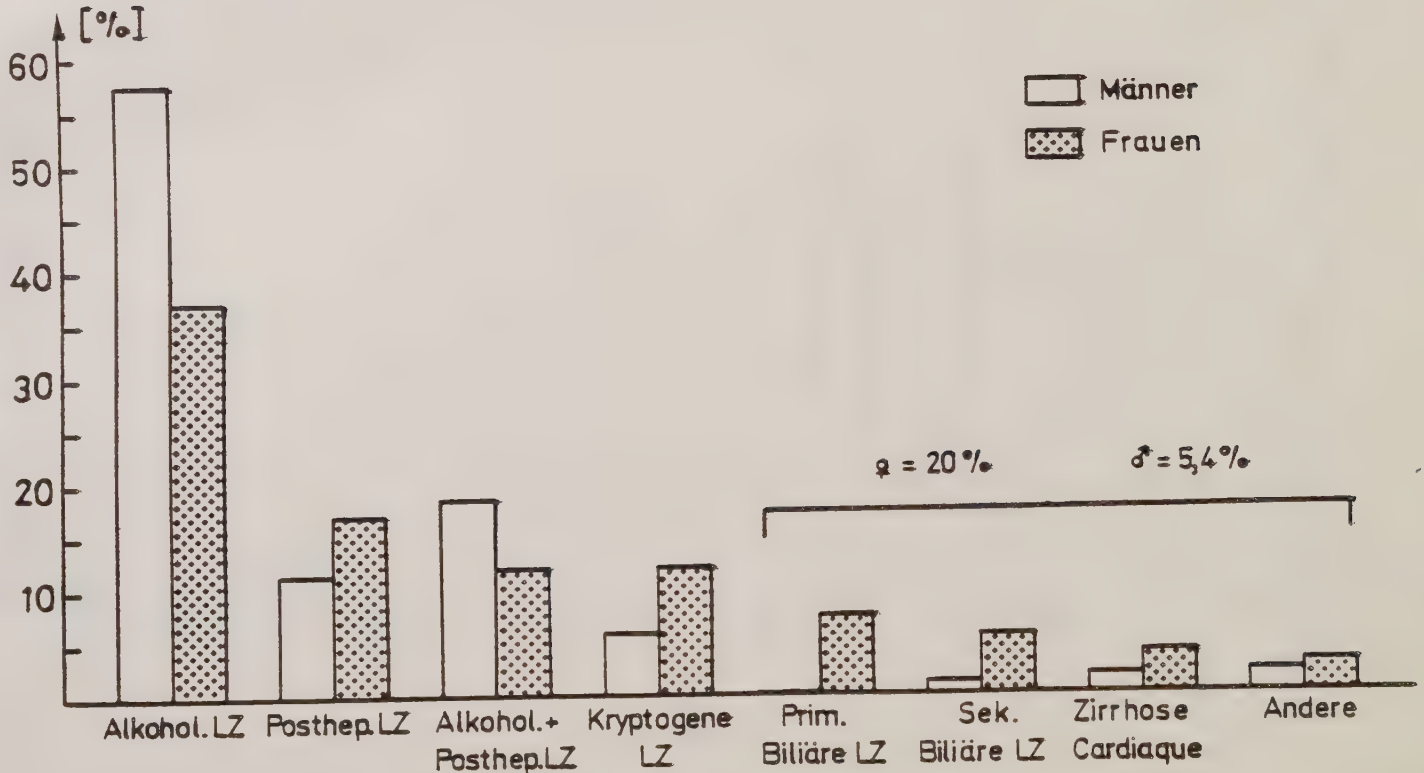


Tabelle 12 : Ätiologische Einteilung der 533 Zirrhosefälle

Ätiologie	Zahl der Patienten (n=533)	%	Männer (n=373)	%	Frauen (n=160)	%
Chronischer Alkoholismus	275	51,6	216	57,9	59	36,9
Alkohol+Hepatitis	90	16,9 x1) 68,5%	69	18,5 x1) 76,4%	21	13,1 x1) 50,0%
Hepatitis	73	30,6% x2) 13,7	46	30,8% x2) 12,3	27	30,0% 16,9
Kryptogene Zirrhosen (leere Anamnese)	43	8,1	22	5,9	21	13,1
Andere Zirrhose-formen , insgesamt :	52	9,8	20	5,4	32	20,0
Davon :						
Primär biliäre Zirrhose	12	2,2	-	-	12	7,5
Sekundär biliäre Zirrhose	14	2,6	5	1,3	9	5,6
Zirrhose cardiaque	13	2,4	7	1,9	6	3,8
Hämochromatose	2	0,4	2	0,5	-	-
Diabetogene Fettzirrhose und Hepatitis x3)	1	0,2	1	0,3	-	-

x1) Alle Patienten mit Alkoholanamnese
x2) Alle Patienten mit Hepatitisanamnese
x3) Thaler (54) fand bei 396 Diabetikern, die er bioptisch untersuchte, eine Fettzirrhose.

Tabelle 12 (Fortsetzung) : Ätiologische Einteilung der 533 Zirrhosefälle

Ätiologie	Zahl der Patienten (n=533)	%	Männer (n=373)	%	Frauen (n=160)	%
Durch Thorotrast verursachte Zirrhose	2	0,4	1	0,3	1	0,6
Zirrhose nach Vitamin A-Intoxikation	1	0,2	1	0,3	-	-
Zirrhose wahrscheinlich durch Halothan verursacht	1	0,2	1	0,3	-	-
Zirrhose durch Laxantienabusus mit hepatotoxischem Medikament x4)	1	0,2	-	-	1	0,6
Zirrhose durch chronische Perchloräthyleneinwirkung +Alkohol	1	0,2	1	0,3	-	-
Zirrhose durch Budd-Chiari-Syndrom bei Polyzythämie vera	1	0,2	-	-	1	0,6
Pigmentzirrhose (Sideroachrestische Anämie)	1	0,2	-	-	1	0,6
Sekundäre Hämosiderose mit Zirrhose x5)	1	0,2	-	-	1	0,6
Stauungszirrhose durch kongenitale herznahe Stenose der V.cava caudalis	1	0,2	1	0,3	-	-

x4) Tirgon® enthielt früher eine hepatotoxische Wirksubstanz
x5) Laut Kalk (25) und Sherlock (45) von einer Hämochromatose abgegrenzt

Ä T I O L O G I E 1 (Alkoholische Leberzirrhose)

Zu den Kranken mit alkoholischer Leberzirrhose wurden alle die Patienten gerechnet,die in der Anamnese einen über Jahre hinweg regelmäßigen erheblichen Alkoholkonsum angaben (20).

Die täglich aufgenommene Alkoholmenge wurde den Angaben im Krankenblatt entnommen,der Alkoholgehalt wurde anhand der Documenta Geigy,Wissenschaftliche Tabellen (6.Auflage,Seite 483) berechnet.

PEQUIGNOT (34) bezeichnet einen Konsum von 80 - 160 g reinem Alkohol pro Tag als Gefahrenbereich,während FRANK und LEODOLTER (13) unter Berufung auf (34) eine Leberzirrhose dann als alkoholische Zirrhose bezeichnen, wenn sie nach mindestens 5-jährigem Konsum von mehr als 160 g reinem Alkohol entstanden ist.

LELBACH (29) spricht von schwerer Leberschädigung bei einem Tageskonsum von mehr als 160 g reinem Alkohol und einer Dauer von mehr als 15 Jahren,während hingegen THALER (55)zwar die gleiche kritische Dosis von 160 g angibt,die kritische Dauer aber bereits bei 10 Jahren sieht.

THALER (55) beschreibt :"Liegt die Alkoholzufuhr über 160 g reinem Alkohol pro Tag,so wächst die Zirrhosehäufigkeit mit der Dauer des Mißbrauchs.Liegt er unter 6 Jahren, werden noch keine Zirrhosen beobachtet.Bei einer mittleren Dauer von 12-13 Jahren kann bei jedem 4.Alkoholiker,bei einer mittleren Dauer von 22 Jahren bei jedem 2.Alkoholi-

ker eine Zirrhose nachgewiesen werden."
SAUNDERS et al. (40) sprachen bereits dann von einer alkoholischen Leberzirrhose, wenn eine gewohnheitsmäßige Alkoholaufnahme von mehr als 80 g täglich bestand.

Grundsätzlich scheint für die Entwicklung einer alkoholischen Leberzirrhose vor allen Dingen die Quantität sowie die Dauer, das heißt Kontinuität des Abusus entscheidend zu sein (3,28,32).
Nach neueren Angaben (PEQUIGNOT (35)) ist die von LELBACH (29) und PEQUIGNOT (34) geschätzte Gefahrengrenze möglicherweise niedriger zu veranschlagen, so bei Männern mit 60 g, bei Frauen mit nur 20 g pro Tag.
Die alkoholische Leberzirrhose lag in unserer Erhebung (siehe Tabelle 12, Seite 21) mit insgesamt 51,6% an erster Stelle: 57,9% bei den Männern, nur 36,9% bei den Frauen.
Wir liegen somit innerhalb der von THALER (54) aus großen Statistiken entnommenen Spanne von 50-88% alkoholischen Leberzirrhose-Kranken.
Andere Autoren geben für die alkoholische Ätiologie Werte zwischen 14,8% (15) und 78,4% (43) an.
Bei einer Großzahl von Autoren steht der Alkohol - wie in unserer Studie - als Verursacher einer Leberzirrhose an der Spitze (Tabelle 13 , Seite 25).

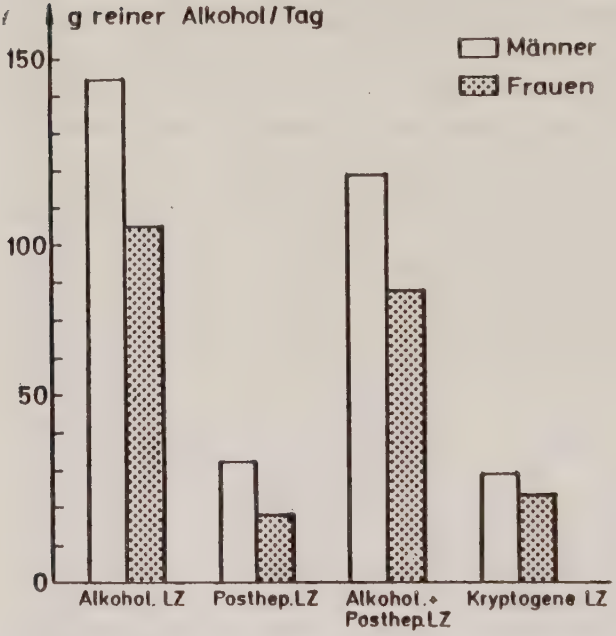
Tabelle 13 : Patienten mit Alkoholabusus in der Anamnese

Autoren	Prozentualer Anteil der Patienten (%)	n
Frank+Leodolter (13)	35,4	271
Epple et al. (12)	50,4	307
Creutzfeldt+Beck (7)	39,0	560
Martini+Bode (31)	45,0	114
Ruf-Bächtiger (39)	55,0	132
Pequignot (34)	83,0	585
Brick+Palmer (5)	75,0	1000
Ratnof+Patek (38)	54,0	386
Gigglberger (18)	46,0	400
Saunders et al. (40)	52,0	512

Der Durchschnittswert dieser Angaben beträgt 53,5% und verdeutlicht die Bedeutung des Alkohols für die Entstehung einer Leberzirrhose.

Die durchschnittlich pro Tag aufgenommene Menge reinen Alkohols belief sich auf 137g;143,8g bei den Männern,wobei der Maximalwert bei 440g pro Tag lag,sowie 105,3g bei den Frauen mit einem Maximalwertwert bei 282g (Abbildung 14).

Abbildung 14 : Durchschnittlich aufgenommene Alkoholmenge pro Tag bei den verschiedenen Leberzirrhose-Ätiologien. (Die Zahlen geben die Anzahl der Patienten wieder, von denen die Daten im Krankenblatt vorlagen, in Klammern die absolute Zahl der Patienten.)



	Alkohol. LZ	Posthep.LZ	Alkohol. + Posthep.LZ	Kryptogene LZ
♂ =	197 (216)	11 (46)	65 (69)	9 (22)
♀ =	45 (59)	4 (27)	16 (21)	5 (21)

Wir befinden uns damit in dem Bereich, der auch von SAUNDERS et al. (40) angegeben wird. Die Alkoholaufnahme schwankte dort zwischen 80 und 402 g täglich, wobei die Mittelwerte bei 152g(♂)und 112g(♀) Alkohol pro Tag lagen. Da viele Patienten erfahrungsgemäß bei der Angabe ihres täglichen Alkoholkonsums zu starker Untertreibung neigen, dürfte die tatsächlich aufgenommene Alkoholmenge eher noch höher veranschlagt werden.

Die durchschnittliche Trinkdauer betrug 17,8 Jahre; 18,8 Jahre bei den Männern mit einem Minimalwert von 6 Jahren und einem Maximalwert von 45 Jahren , 12,6 Jahre bei den Frauen mit einem Minimum bei 5 Jahren und einem Maximum bei 30 Jahren.

Zu erwähnen ist allerdings,daß nur bei 92 Patienten aus dem Krankenblatt glaubhafte Angaben über die Trinkdauer zu entnehmen waren.Bei der Mehrzahl der Patienten waren die Angaben unzureichend.

Mit unseren Werten erfüllen wir recht gut die Bedingungen,die von den oben zitierten Autoren aufgestellt wurden (3,13,28,29,32,34,55).

ÄTIOLOGIE 2 (Posthepatitische Leberzirrhose)

Zu den Kranken mit posthepatitischer Leberzirrhose haben wir alle die Patienten gezählt,die in der Anamnese außer einer früher durchgemachten Hepatitis keinerlei weiteren Anhaltspunkte für das Entstehen ihrer Krankheit boten, das heißt,die Hepatitis war in der Anamnese die einzige verfügbare Erklärung für die Entstehung der Leberzirrhose (12,18,20,39,40),wobei wir in Übereinstimmung mit (12,18, 20) auch die Angaben von Patienten,früher eine Gelbsucht gehabt zu haben,als Hinweis für eine Virushepatitis werteten.FRANK und LEODOLTER (13) dagegen sprachen nur dann von einer posthepatitischen Zirrhose,wenn während der

letzten 10 Jahre vor der Diagnosestellung eine ikterische, als Hepatitis anzusprechende Lebererkrankung bestanden hatte.Eine vor vielen Jahren durchgemachte akute Virushepatitis wurde bei FRANK und LEODOLTER (13) dagegen nicht als Entstehungsursache gewertet.
Daß eine Virushepatitis sehr wohl alleinige Ursache einer Leberzirrhose sein kann,haben KALK (23),SCHMID (42) und SCHAEFER et al. (41) belegt.

Eine rein posthepatitische Leberzirrhose wiesen in unserem Krankengut insgesamt 73 Patienten = 13,7% auf. Es handelte sich um 46 Männer =12,3% und 27 Frauen = 16,9% (Tabelle 12,Seite 21 und Abbildung 11,Seite 20). Die Angaben,wieviel Prozent der Patienten eine Hepatitis in der Anamnese vorweisen,sind in der Literatur stark schwankend.

Tabelle 15 : Patienten mit Hepatitis in der Anamnese

Autoren	Prozentualer Anteil der Patienten (%)	n
Pequignot (34)	3,6	585
Hällen+Krook (20)	6,1	360
Saunders et al. (40)	8,9	512
Brick+Palmer (5)	10,0	1000
Yoshida et al. (61)	20,0	848
Holzner et al. (22)	21,0	439
Kühn (26)	21,0	343
Gigglberger (18)	23,5	400
Wildhirt (58)	32,5	367
Wepler (57)	65,0	291

Die meisten Autoren unterscheiden nicht zwischen posthepatitischer und - wie in unserer Studie - alkoholischer und posthepatitischer Leberzirrhose. Auch wir erhalten, unter Berücksichtigung aller Patienten, bei denen aus der Anamnese eine Hepatitis bekannt war (also Ätiologie 2 + Ätiologie 3) einen weitaus höheren Prozentsatz, nämlich 30,6%.
Dieses Ergebnis liegt zwischen den Resultaten von FRANK und LEODOLTER (13) mit 22,8% und CREUTZFELDT und BECK (7) mit 34% beziehungsweise RUF-BÄCHTIGER (39) mit 35%, wenn die posthepatitischen und alkoholisch und posthepatitischen Leberzirrhosen zusammen berücksichtigt werden.

Das durchschnittliche Alter unserer Patienten mit posthepatitischer Leberzirrhose lag, wie der Abbildung 7 auf Seite 15 zu entnehmen ist, bei den Männern bei 53,1 Jahren, bei den Frauen bei 58,6 Jahren, was auch wieder die auf Seite 13 von EPPLE et al. (12) und HÄLLEN und KROOK (20) angeführte These bestätigen könnte, daß die posthepatitische und alle anderen Leberzirrhose-Formen später als die alkoholische Leberzirrhose diagnostiziert werden.

Ä T I O L O G I E 3 (Alkoholische und posthepatitische Leberzirrhose)

Die Einteilung der Leberzirrhose nach diesen beiden Gesichtspunkten findet sich bei verschiedenen Autoren (7,13,18,30,39).

Alle Patienten dieser Gruppe weisen eine Hepatitis in der Anamnese auf.Erwähnenswert hierbei ist,daß etwa ein Drittel der Patienten im Krieg oder in den Nachkriegsjahren an Hepatitis erkrankten,so daß bei ihnen die Erkrankung schon länger zurückliegt.
Hinzu kommt,daß diese Patienten eine erhebliche Alkoholanamnese aufweisen.Die durchschnittlich aufgenommene Alkoholmenge beträgt bei den Männern 118,7 g Alkohol pro Tag,bei den Frauen 88,1 g pro Tag über eine Trinkdauer von durchschnittlich 19,4 Jahren bei den Männern beziehungsweise 14,5 Jahren bei den Frauen (vergleiche Abbildung 14,Seite 26).
Zum Vergleich: In der Gruppe mit der Ätiologie "Alkoholische Leberzirrhose" beträgt die durchschnittlich pro Tag aufgenommene Menge reinen Alkohols 143,8 g bei den Männern und 105,3 g bei den Frauen und ist damit nur um etwa 20 g höher als in der Ätiologiegruppe 3.
Die Trinkdauer ist im Durchschnitt etwa gleich,sie ist in Gruppe 1 mit 18,8 Jahren bei den Männern sowie 12,6 Jahren bei den Frauen sogar geringfügig niedriger,was ein Hinweis für die Richtigkeit der oben angeführten Ausfüh-

rungen über die Bedeutung des Alkohols in dieser Gruppe sein könnte.

Es kann deshalb davon ausgegangen werden, daß der Alkohol, wenn nicht das auslösende Moment, so aber doch mit größter Sicherheit für den progredienten Verlauf der Lebererkrankung mit verantwortlich war oder diesen beschleunigte.

Dies entspräche auch den Untersuchungen von FRANKEN und Mitarbeiter (14) und KALK (24,25):"Starker Alkoholkonsum könnte den Verlauf einer akuten Virushepatitis dahingehend beeinflussen, daß ein Übergang in eine chronische Form möglich wird, und die Kombination verschiedener Vorerkrankungen kann die Entstehung einer posthepatitischen Leberzirrhose begünstigen"(12).

Somit liegen wir, wenn wir alle Zirrhosen mit Alkoholanamnese (alkoholisch und alkoholisch-posthepatitisch) zusammen nehmen =68,5% (siehe Tabelle 12, Seite 21), immernoch innerhalb der von THALER (54) aus großen Statistiken entnommenen und bereits zitierten Spanne von 50-88%.

Die Leberzirrhosen mit Alkoholanamnese überwiegen sehr stark bei den Männern, insgesamt 76,4% gegenüber 50% bei den Frauen. Die relativen Häufigkeiten einer Virushepatitis in der Anamnese unterscheiden sich zwischen den Geschlechtern nicht: ♂ =30,8% , ♀ =30,0% (Tabelle 12, Seite 21).

Das Durchschnittsalter mit 51,5 beziehungsweise 50,7 Jahren gleicht im wesentlichen dem von Gruppe 1 (vergleiche Abbildung 7, Seite 15).

ÄTIOLOGIE 4 (Andere Zirrhoseformen)

- siehe dazu Tabelle 12 ,Seite 21: Ätiologische Einteilung der 533 Zirrhosefälle

Sie machen insgesamt 9,8% aller Zirrhosefälle aus : bei den Männern 5,4% - bei den Frauen das Vierfache,nämlich 20%.

Unter der Ätiologie 4 haben wir insgesamt 14 verschiedene Ursachen für die Entstehung einer Leberzirrhose zusammen verwertet.

Das Durchschnittsalter der Männer liegt bei 52,3 Jahren, das der Frauen bei 56,3 Jahren (vergleiche Abbildung 7, Seite 15).

Unser Ergebnis der primär biliären Zirrhosen entspricht mit 2,2% dem von RUF-BÄCHTIGER (39),das mit 2% angegeben wird.Ansonsten wird in der Literatur selten zwischen primär und sekundär biliärer Leberzirrhose unterschieden, und die Angaben über das prozentuale Auftreten der "biliären" Zirrhose liegen zwischen 7,7% und 17,2% (2,13,14, 20,22,25,58).Übereinstimmend wird jedoch die erhöhte Häufigkeit der biliären Zirrhose-Formen bei Frauen gegenüber Männern erwähnt (4,11,12,13),wobei wir unter Zusammenfassung der primär und sekundär biliären Zirrhosen ein Verhältnis Männer zu Frauen von 1 : 4,2 erhalten (1 : 5,5 bei FRANK und LEODOLTER (13)).

Der Unterschied ist signifikant ($p < 0{,}001$, χ^2 -Test).

Zirrhose cardiaque wurde in unserer Studie bei 2,4% der Patienten gefunden. Damit liegen wir zwischen den von RUF-BÄCHTIGER (39) und HÄLLEN und KROOK (20) angegebenen Werten von 1% beziehungsweise 3,9%.

Eine Hämochromatose fanden wir nur in 0,4% der Fälle, während EPPLE et al. (12) von 1,6% und HÄLLEN und KROOK (20) von 2% sprechen.

Ä T I O L O G I E 5 (Kryptogene Leberzirrhose)

Zu der Gruppe der kryptogenen Leberzirrhosen haben wir alle die Patienten gerechnet, die in ihrer Anamnese keinerlei Anhaltspunkte für die Entstehung ihrer Krankheit boten. Also alle die Patienten mit "leerer" Anamnese, bei denen die Ursache der Zirrhose unklar ist (7, 12, 13, 18, 39, 40) oder im Krankenblatt keine näheren Angaben über die mögliche Ätiologie zu finden waren.
Sicherlich gehören dieser Gruppe auch Patienten an, die entweder unrichtige Angaben über ihre Trinkgewohnheiten gemacht haben, oder die früher einmal an einer anikterischen Virushepatitis erkrankt waren (7, 12, 13, 18). Letztere Behauptung wurde durch Transaminase-Bestimmungen von SCHÖN et al. (44) untermauert, die zeigten, daß auf eine ikterische fünf anikterische Hepatitiden kommen können.

Die Patienten mit kryptogener Leberzirrhose machen 8,1% aller unserer Zirrhosefälle aus, wobei der Anteil der Männer mit 5,9% nicht einmal halb so groß wie der der Frauen mit 13,1% ist (Tabelle 12, Seite 21 und Abbildung 11, Seite 20).
Auch FRANK und LEODOLTER (13) und HÄLLEN und KROOK (20) fanden bei der kryptogenetischen Ätiologie-Gruppe einen wesentlich höheren Prozentsatz an Frauen als an Männern. Die Angaben über die Häufigkeit der kryptogenen Zirrhosen schwanken stark zwischen 4% und 50% (5, 7, 12, 13, 18, 20, 39,

40,46) der Zirrhosefälle, je nachdem, wie streng die Wertung der anamnestischen Angaben erfolgte.
Somit liegt unser Prozentsatz nahe bei dem von RUFBÄCHTIGER (39) angegebenen Wert von 4%, die ebenso wie in unserer Studie eine bis ins Detail genaue Aufgliederung der Zirrhosefälle vornahm und deshalb nur einen geringen Prozentsatz von Patienten mit "leerer" Anamnese ermittelte.
Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug bei den Männern 65 Jahre, bei den Frauen 67,1 Jahre (siehe Abbildung 7 , Seite 15).

B E G L E I T K R A N K H E I T E N

(Nebendiagnosen) bei Leberzirrhose-Diagnose (12,18,20,39)
Vergleiche Tabelle 16 , Seite 37

Insgesamt litten 26,4% unserer Patienten an einem Diabetes mellitus (11,3% bei GIGGLBERGER (18)).
Die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Leberzirrhose besteht, ist schwierig und wird in der Literatur unterschiedlich beantwortet. THALER (54) fand bei 396 Diabetikern, die er bioptisch untersuchte 14 Leberzirrhosen, drei davon waren posthepatitischer Natur, und nur eine einzige war eine Fettzirrhose, ebenso wie in unserer Untersuchung (Tabelle 12, Seite 21).

Verschiedene Autoren (8,26,33,46,47,50,53) sehen heute den Diabetes mellitus als Folgeerscheinung der Leberzirrhose an,während früher andere Autoren (20,21,27,36) eine auffallende Häufung von Zirrhosen bei Diabetikern beobachteten und darin einen ursächlichen Zusammenhang sahen (18).

Ulcera ventriculi oder duodeni fanden wir unter unseren Patienten in 4,5% der Fälle und bewegen uns damit innerhalb der auch in der Literatur angegebenen Bandbreite. (3,1% bei (12);zwischen 5,6% und 11% bei (2,15,20,45)). EPPLE et al. (12) gehen davon aus,daß eine Ulcuskrankheit ebenso wie der Diabetes mellitus heute eher Folge als Ursache einer Lebererkrankung sind.
Ulcera ventriculi oder duodeni sowie chronische Gastritis fanden sich fast ausschließlich beim männlichen Geschlecht. Der Unterschied ist signifikant ($p < 0,01$,χ^2-Test). Frauen hingegen litten signifikant häufiger ($p < 0,01$) unter Gallensteinen und Cholangitis,was sich auch darin niederschlägt,daß sekundär biliäre Zirrhosen bei Frauen häufiger als bei Männern auftraten.

(Viele Patienten wiesen mehrere Krankheiten gleichzeitig auf, so daß sich ein Prozentsatz von über 100 ergeben kann.)

Krankheit	Zahl der Patienten (n=533)	%	Männer (n=373)	%	Frauen (n=160)	%
Diabetes mellitus	112	21,0	83	22,3	29	18,1
Herzinsuffizienz	63	11,8 x1)	38	10,2	25	15,6
Diabetes und Herzinsuffizienz	29	5,4 x2)	20	5,4	9	5,6
Chronische Gastritis	17	3,2	15	4,0	2	1,3
Ulcus duodeni	9	1,7	8	2,1	1	0,6
Ulcus ventriculi	15	2,8	13	3,5	2	1,3
Ulcusperforation	1	0,2	1	0,3	-	-
Magenresektion wegen benignem Ulcus	11	2,1	11	2,9	-	-
Gastrointestinale Blutung (z.B.Ulcusblutung)	14	2,6	12	3,2	2	1,3
Cholelithiasis	16	3,0	6	1,6	10	6,3
Cholezystitis	1	0,2	1	0,3	-	-
Cholangitis	7	1,3	2	0,5	5	3,1

x1) Patienten mit Diabetes ,insgesamt 26,4% x2) Patienten mit Herzinsuffizienz,insgesamt 17,2%

Tabelle 16 (Fortsetzung) : Begleitkrankheiten (Nebendiagnosen) bei Leberzirrhose-Diagnose

Krankheit	Zahl der Patienten (n=533)	%	Männer (n=373)	%	Frauen (n=160)	%
Cholezystektomie	22	4,1	10	2,7	12	7,5
Infekte	47	8,8	30	8,0	17	10,6
Karzinome	27	5,1	19	5,1	8	5,0
Delirium tremens (incl.Prädelir)	26	4,9	23	6,2	3	1,9
Alkoholische Polyneuropathie	25	4,7	18	4,8	7	4,4
Cerebral organische Krampfanfälle (Epilepsie)	9	1,7	6	1,6	3	1,9
Anämien	41	7,7	27	7,2	14	8,8
Lues	3	0,6	3	0,8	-	-
Pankreatitis	15	2,8	11	2,9	4	2,5
Pankreaszyste	3	0,6	2	0,5	1	0,6
Nierenerkrankungen	45	8,4	30	8,0	15	9,4
Tuberkulose	14	2,6	12	3,2	2	1,3
Non-Hodgkin-Lymphom Haarzelleukämie	1 1	0,2 0,2	1 1	0,3 0,3	- -	- -

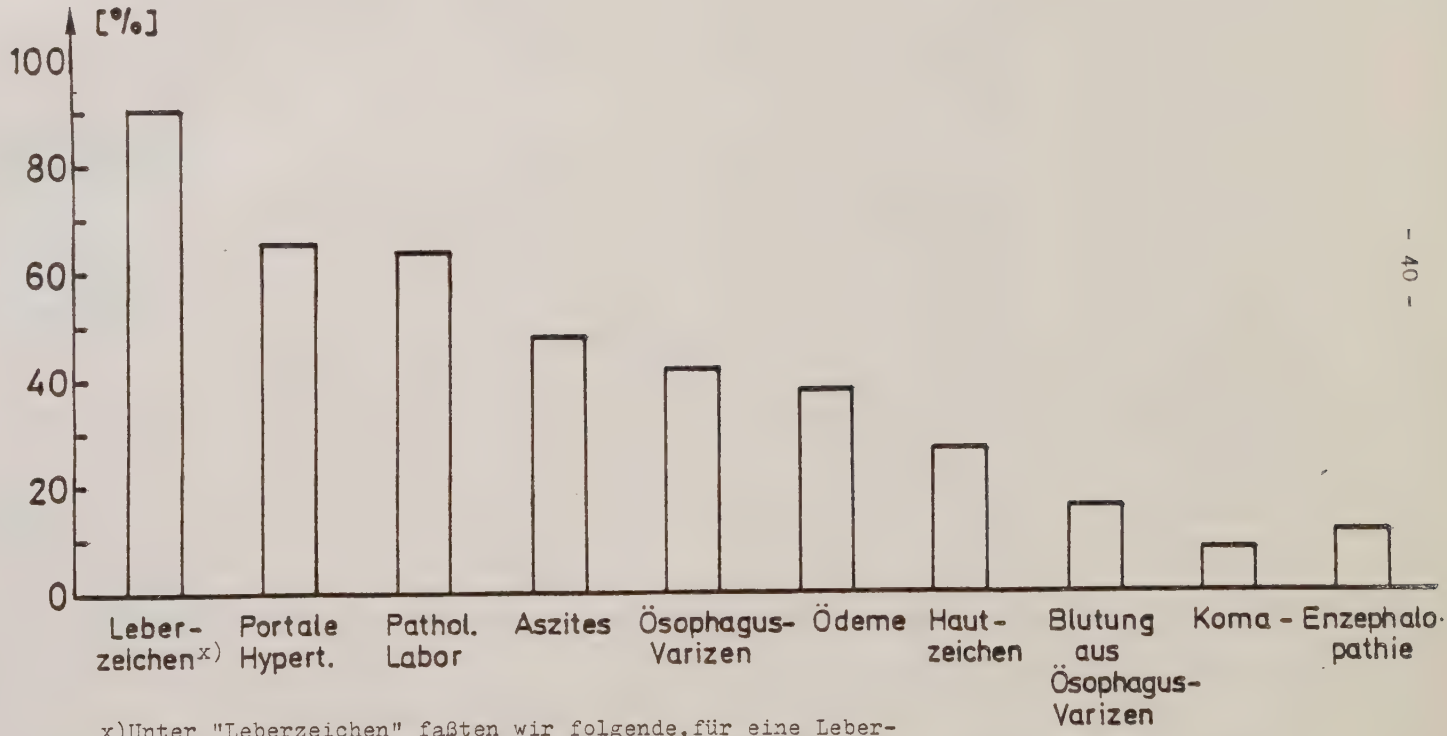
K L I N I S C H E B E F U N D E bei der Erstaufnahme

Bei der Erstaufnahme der 533 Patienten in Tübingen standen Leberzeichen, Portale Hypertension, pathologische Laborwerte und Aszites an der Spitze der klinischen Aufnahmebefunde.

65,7% der Patienten zeigten bereits Zeichen der Dekompensation, wobei wir als Dekompensation das Vorhandensein von Aszites und/oder Ödemen, Enzephalopathie/Koma sowie Blutung aus Ösophagusvarizen werteten.

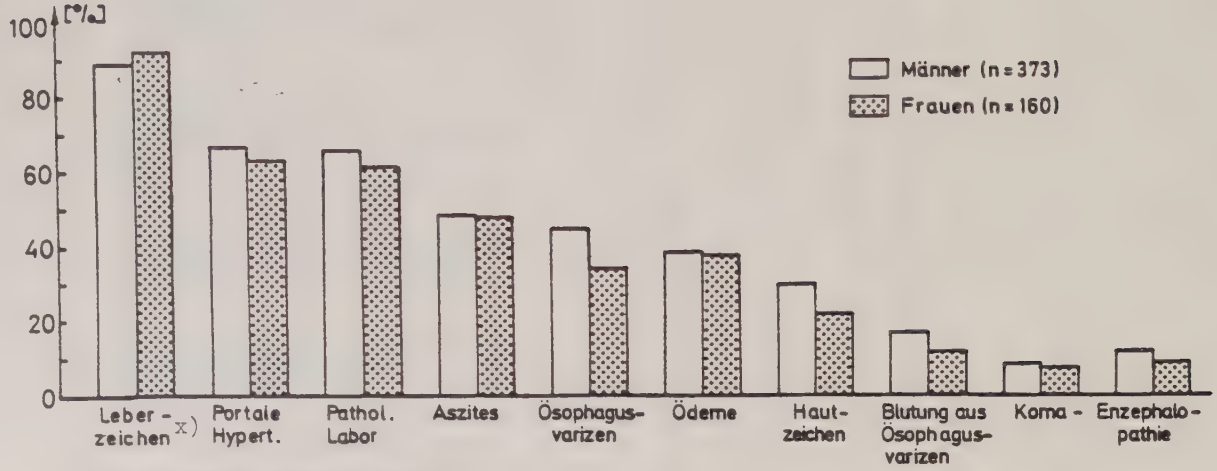
SAUNDERS et al. (40) geben die Anzahl ihrer Patienten, die bereits bei der Erstaufnahme Zeichen der Dekompensation zeigten, mit 65% an.

Abbildung 17 : BEFUNDE BEI DER ERSTAUFNAHME - Prozentuales Auftreten der verschiedenen klinischen Parameter.(Viele Patienten boten mehrere Zeichen,so daß eine Prozentzahl über 100 erreicht wird.)



x)Unter "Leberzeichen" faßten wir folgende,für eine Leber-erkrankung charakteristische Symptome zusammen:
Eine über 12cm vergrößerte und/oder derbe Leber,sowie Ikterus und/oder Spider naevi.

Abbildung 18 : BEFUNDE BEI DER ERSTAUFNAHME -Prozentuales Auftreten der verschiedenen klinischen Parameter, aufgegliedert nach dem Geschlecht. Viele Patienten boten mehrere Zeichen, so daß eine Prozentzahl über 100 erreicht wird.)



x)Vergleiche Fußnote Seite 4C

LEBERSPEZIFISCHE ZEICHEN

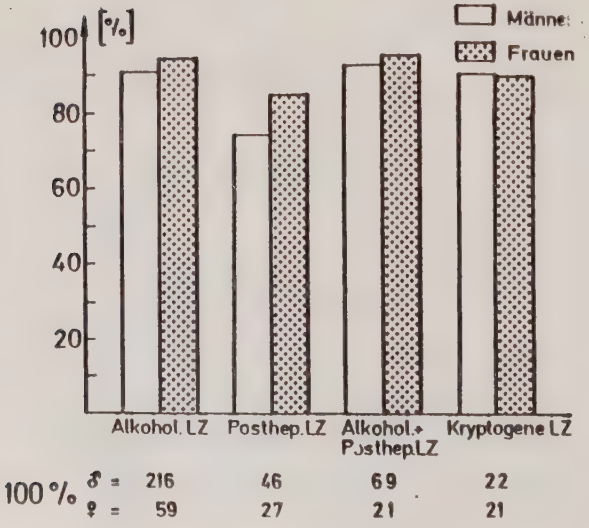
90,1% unserer Patienten boten leberspezifische klinische Zeichen (Abbildung 17,Seite 40),worunter wir folgende, für eine Lebererkrankung charakteristische Symptome zusammengefaßt haben:

Eine über 12cm vergrößerte und/oder derbe Leber,sowie Ikterus und/oder Spider naevi.

Manche Patienten boten nur ein Merkmal,viele boten mehrere.Werte ähnlicher Größenordnung gibt auch RUF-BÄCHTIGER (39) an,die eine Hepatomegalie bei etwa 80% ihrer Patienten fand.

Ein geschlechtsspezifischer Unterschied besteht nicht.

Abbildung 19 :Prozentuales Auftreten von Leberzeichen bei den verschiedenen Leberzirrhose-Ätiologien



Hinweis: Die Ätiologie 4 (Andere Zirrhoseformen - vergleiche Seite 32) wurde hier und bei allen nachfolgenden Betrachtungen nicht berücksichtigt, da es sich bei den 52 Fällen um insgesamt 14 völlig verschiedene Ursachen der Leberzirrhose handelt, deren Vergleich miteinander wegen der jeweils zu geringen Anzahl von Patienten nicht sinnvoll ist.

Aufgegliedert nach den verschiedenen Ätiologien (Abbildung 19) zeigt sich, daß leberspezifische Zeichen signifikant häufiger ($p < 0{,}005$) bei der alkoholischen Leberzirrhose als bei der posthepatitischen Zirrhose auftraten.

Bei der alkoholischen Leberzirrhose wiesen immerhin etwa 17% mehr Männer und 10% mehr Frauen leberspezifische Zeichen auf als bei der posthepatitischen Zirrhose. Dies deckt sich mit Untersuchungen von HÄLLEN und KROOK (20), die eine tastbare Lebervergrößerung hauptsächlich unter den Alkoholikern fanden.

PORTALE HYPERTENSION

Eine Portale Hypertension wurde bei Aszites und/oder Ösophagusvarizen beziehungsweise laparoskopisch diagnostiziert.

Eine Portale Hypertension wiesen 65,5% unserer Patienten auf (siehe Abbildung 17, Seite 40).

Diese 65,5% = 349 Patienten teilen sich wie folgt auf:

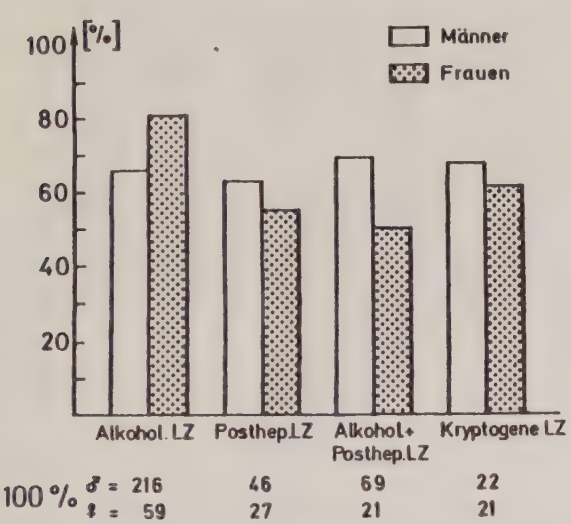
Tabelle 20 : Patienten mit Portaler Hypertension (Viele Patienten wiesen Aszites und Ösophagusvarizen auf, so daß sich ein Prozentsatz von über 100 ergibt.)

Diagnose	Anzahl der Patienten	%, bezogen auf Patienten mit Portaler Hypertension (n=349)	%, bezogen auf alle Patienten (n=533)	$\bar{x}$ Albumin (g/dl)
Portale Hypertension mit Aszites	257	73,6	48,2	2,93
Portale Hypertension ohne Aszites	66	18,9	12,4	3,60
Portale Hypertension mit Ösophagusvarizen	226	64,8	42,4	3,09
Portale Hypertension ohne Ösophagusvarizen	72	20,6	13,5	3,03
Portale Hypertension mit Aszites und Ösophagusvarizen	148	42,4	27,8	2,89
Portale Hypertension ohne Aszites und Ösophagusvarizen x1)	7	2,0	1,3	3,53

x1) Bei diesen Patienten wurde die Diagnose laparoskopisch diagnostiziert.

Eine Aufgliederung nach dem Geschlecht ergibt keinen signifikanten Unterschied. Dasselbe gilt für die einzelnen Ätiologiegruppen.

Abbildung 21 : Prozentuales Auftreten von Portaler Hypertension bei den verschiedenen Leberzirrhose-Ätiologien



Ähnliche Werte wie die von uns gefundenen geben auch FRANK und LEODOLTER (13) an, die bei 53,9% ihrer Patienten Zeichen der Portalen Hypertension fanden.

Die Patienten, bei denen eine Portale Hypertension ohne Aszites beziehungsweise ohne Aszites und ohne Ösophagusvarizen vorlag, wiesen normale Albumindurchschnittswerte auf (Tabelle 20).

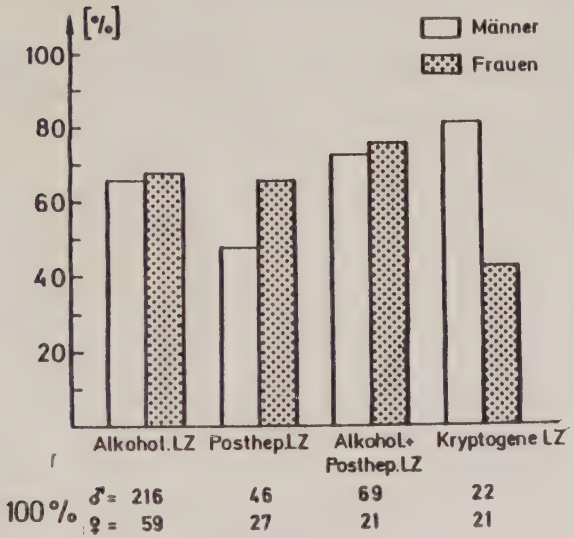
PATHOLOGISCHE LABORWERTE

64,5% unserer Patienten wiesen bei der Erstaufnahme pathologische Laborwerte auf (Abbildung 17).
Berücksichtigt wurden Hämoglobin, Thrombozyten, Quick-Wert, Bilirubin, Albumin und Gamma-Globuline.
Aus den Krankenblättern ausgewählt wurden jeweils die schlechtesten Werte der ersten 7-Tagesperiode.
Als untere beziehungsweise obere Normalwertgrenzen definierten wir für:

Hämoglobin	♂ < 14 ;	♀ < 12 g/dl
Thrombozyten	<	150.000/ml
Quick-Wert	<	75 %
Bilirubin gesamt	>	1,3 mg/dl
Albumin	<	3,5 g/dl
Gamma-Globuline	>	25 relativ%

Die Laborwerte wurden dann als pathologisch gewertet, wenn mindestens drei der vier letzt genannten Parameter außerhalb der Normalwertgrenzen lagen.
Die einzelnen Durchschnittswerte sind den Tabellen 23 + 24 , sowie den Abbildungen 25 ,I-VI zu entnehmen.
Es bestehen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Auftretens pathologischer Laborwerte.

Abbildung 22: Prozentuales Auftreten von pathologischen Laborwerten bei den verschiedenen Leberzirrhose-Ätiologien
(Die einzelnen Parameter sind in den Abbildungen 25,I-VI getrennt aufgeführt)



Alkoholische Leberzirrhotiker weisen einen signifikant höheren Bilirubin-Wert auf ($p < 5\%$, Wilcoxon-Test) als Kranke mit posthepatitischer oder kryptogener Leberzirrhose (Abbildung 25 IV).

Der Durchschnittswert liegt bei den Männern um etwa 1,2mg/dl,bei den Frauen um über 2mg/dl höher als bei Zirrhosen mit anderer Ätiologie.Auch SAUNDERS et al.(40) berichten,daß ein Ikterus verstärkt bei der alkoholischen gegenüber der kryptogenen Ätiologiegruppe auftritt.

Tabellen 23+24 : Laborwerte (Mittelwerte) der Patienten mit Leberzirrhose bei der Erstaufnahme
Tabelle 23: unabhängig von Ätiologie und Geschlecht
Tabelle 24: unabhängig von Ätiologie, aber aufgegliedert nach dem Geschlecht
(Ausgewählt wurden jeweils die schlechtesten Werte der ersten 7-Tagesperiode)

Tabelle 23

	$\bar{x}$	Minimal-wert	Maximal-wert	Von uns definierte Normalwert-grenzen
Hämoglobin (g/dl)	12,2	3,3	18,7	♂ < 14 ♀ < 12
Thrombozyten (x1000/ml)	143	10	705	150
Quick-Wert (%)	64,8	6	99	75
Bilirubin gesamt (mg/dl)	3,9	1	50	1,3
Albumin (g/dl)	3,3	1,2	7,3	3,5
Gamma-Globuline (relativ %)	28,7	8	60	25

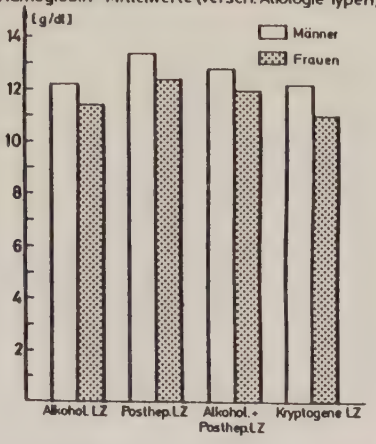
Tabelle 24

$\bar{x}_{♂}$	Minimal-wert	Maximal-wert	$\bar{x}_{♀}$	Minimal-wert	Maximal-wert
12,4	3,3	18,7	11,7	3,5	16,5
140	10	705	149	25	416
63,8	6	99	67,1	20	99
3,8	2	50	4,0	1	30
3,3	1,2	7,3	3,3	1,3	5,4
28,6	8	59	28,8	10	60

Abbildung 25, I-III :

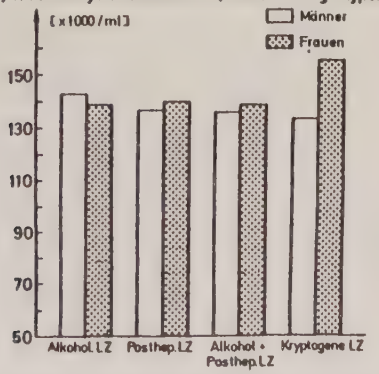
Laborwerte (Mittelwerte) der Patienten mit Leberzirrhose bei der Erstaufnahme, aufgegliedert nach Ätiologie und Geschlecht.
Die Zahlen geben die Anzahl der Patienten wieder, von denen die jeweiligen Daten im Krankenblatt vorlagen, in Klammern die absolute Zahl der zu der entsprechenden Ätiologie-Gruppe gehörigen Patienten.

I) Hämoglobin - Mittelwerte (versch. Ätiologie Typen)



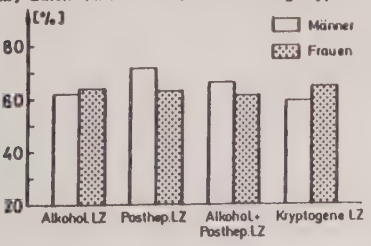
	Alkohol. LZ	Posthep. LZ	Alkohol. + Posthep. LZ	Kryptogene LZ
♂	214 (216)	45 (46)	68 (69)	21 (22)
♀	58 (59)	27 (27)	20 (21)	21 (21)

II) Thrombozyten - Mittelwerte (versch. Ätiologie Typen)



	Alkohol. LZ	Posthep. LZ	Alkohol. + Posthep. LZ	Kryptogene LZ
♂	206 (216)	46 (46)	65 (69)	21 (22)
♀	56 (59)	26 (27)	20 (21)	19 (21)

III) Quick - Mittelwerte (versch. Ätiologie Typen)

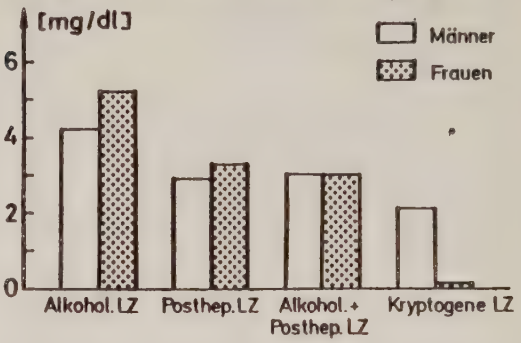


	Alkohol. LZ	Posthep. LZ	Alkohol. + Posthep. LZ	Kryptogene LZ
♂	211 (216)	46 (46)	66 (69)	22 (22)
♀	57 (59)	25 (27)	21 (21)	21 (21)

Abbildung 25, IV-VI :

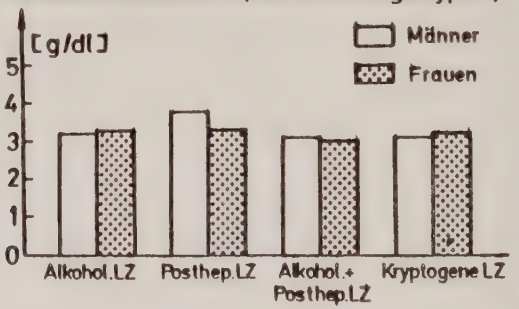
Laborwerte (Mittelwerte) der Patienten mit Leberzirrhose bei der Erstaufnahme, aufgegliedert nach Ätiologie und Geschlecht.
Die Zahlen geben die Anzahl der Patienten wieder, von denen die jeweiligen Daten im Krankenblatt vorlagen, in Klammern die absolute Zahl der zu der entsprechenden Ätiologie-Gruppe gehörigen Patienten.

IV) Bilirubin - Mittelwerte (versch. Ätiologie Typen)



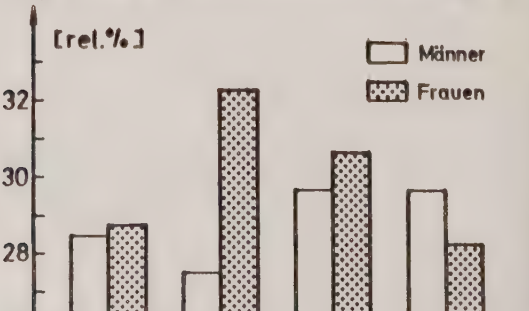
	Alkohol. LZ	Posthep. LZ	Alkohol.+ Posthep. LZ	Kryptogene LZ
♂	213(216)	44(46)	68(69)	22(22)
♀	58(59)	26(27)	21(21)	20(21)

V) Albumin - Mittelwerte (versch. Ätiologie Typen)



	Alkohol. LZ	Posthep. LZ	Alkohol.+ Posthep. LZ	Kryptogene LZ
♂	212(216)	43(46)	67(69)	22(22)
♀	58(59)	24(27)	21(21)	20(21)

VI) γ-Globulin - Mittelwerte (versch. Ätiologie Typen)



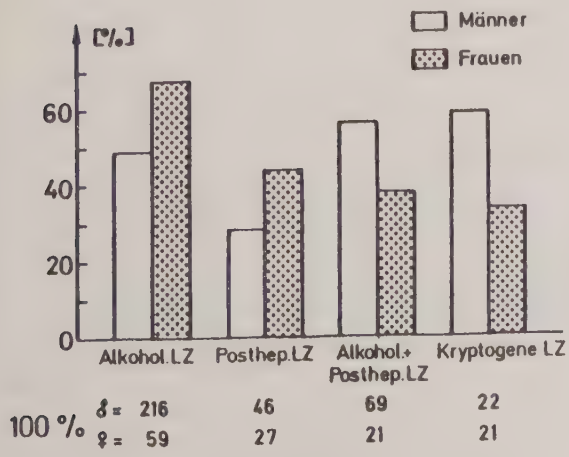
	Alkohol. LZ	Posthep. LZ	Alkohol.+ Posthep. LZ	Kryptogene LZ
♂	205(216)	41(46)	68(69)	21(22)
♀	57(59)	24(27)	21(21)	19(21)

ASZITES

An vierter Stelle der Befunde, die bei der Erstaufnahme der Patienten in Tübingen erhoben wurden, stand mit 48,2% ein Aszites (Abbildung 17 , Seite 40), der durch Perkussion festgestellt wurde.
Die angegebenen Werte in der Literatur schwanken zwischen 38% und 57% (20,39,40).
Aszites trat signifikant häufiger ($p < 0{,}005$) bei der alkoholischen als bei der posthepatitischen Leberzirrhose auf.

Auch HÄLLEN und KROOK (20) beobachteten einen Aszites vermehrt bei der Leberzirrhose mit Alkoholanamnese und SHERLOCK (46) weist darauf hin, daß Aszites bei den alkoholischen häufiger als bei allen anderen Ätiologien vorkommt.

Abbildung 26 : Prozentuales Auftreten von Aszites bei den verschiedenen Leberzirrhose-Ätiologien

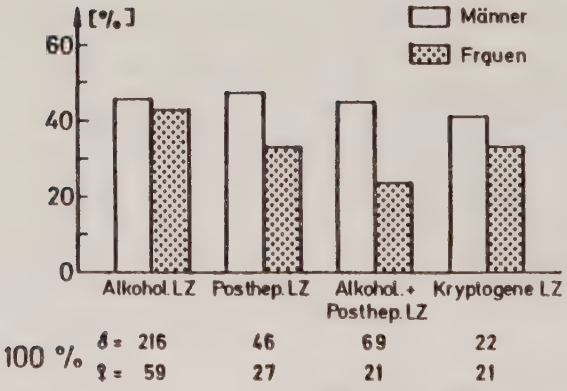


ÖSOPHAGUSVARIZEN/BLUTUNG AUS DENSELBEN

Ösophagusvarizen zeigten 42,4% aller Patienten;45,3% der Männer und 35,6% der Frauen (Abbildungen 17+18,Seite 40 und 41).

Männer wiesen signifikant häufiger($p < 0,05$) Ösophagusvarizen auf als Frauen.

Abbildung 27.: Prozentuales Auftreten von Ösophagusvarizen bei den verschiedenen Leberzirrhose-Ätiologien



FRANK und LEODOLTER (13) konnten Ösophagusvarizen bei 27,3% ihrer Kranken nachweisen,HÄLLEN und KROOK (20) bei 34% ihrer Patienten.

BAGGENSTOSS und STAUFFER (1) sowie HÄLLEN und KROOK (20)

beschreiben ein vermehrtes Auftreten von Ösophagusvarizen bei alkoholischer Leberzirrhose gegenüber der posthepatitischen beziehungsweise kryptogenen Leberzirrhose,während SUMMERSKILL et al. (52) mehr Ösophagusvarizen in der kryptogenen statt in der alkoholischen Gruppe fanden.
Wir konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den unterschiedlichen Ätiologie-Gruppen finden.
Wie die Ösophagusvarizen bei den 226 Patienten nachgewiesen wurden, zeigt Tabelle 28.

Tabelle 28 : Sicherung von Ösophagusvarizen (n=226)

Nachweismethode	Prozentualer Anteil der Patienten (%)
Radiologisch gesichert	47,3
Endoskopisch gesichert	20,4
Endoskopisch und radiologisch gesichert	13,3
Durch Sektion gesichert	14,1
Keine Angaben	4,9
	100,0

Demnach wurde die Diagnose in 81% der Fälle radiologisch und/oder endoskopisch gestellt.Nur bei 32 Patienten erfolgte die Diagnose post mortem durch Sektion.Bei 4,9% der Patienten lagen keine Angaben über die Nachweismethode vor.Der prozentuale Anteil an radiologischen Befunden ist deshalb so hoch,weil die routinemäßige endoskopische Nachweismethode ihren Anfang erst etwa im Jahre 1973 hatte.

Ausgeschlossen werden konnten Ösophagusvarizen bei 85,7% durch radiologische, bei 6,2% durch endoskopische und bei 5,0% durch endoskopische und radiologische Nachweismethoden. In 3,1% der Fälle lagen keine Informationen vor, wie der sichere Ausschluß von Ösophagusvarizen erfolgte.

Tabelle 29 : Ausschluß von Ösophagusvarizen (n=307)

Nachweismethode	Prozentualer Anteil der Patienten (%)
Radiologisch gesichert	85,7
Endoskopisch gesichert	6,2
Endoskopisch und radiologisch gesichert	5,0
Keine Angaben	3,1
	100,0

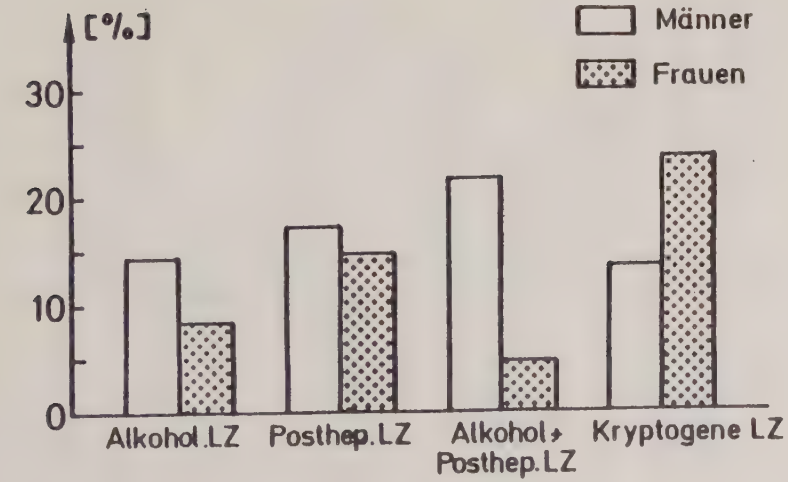
Blutende Ösophagusvarizen fanden wir bei 15,6% = 83 Patienten (Abbildung 17, Seite 40). Angaben in der Literatur: 15,5% bei FRANK und LEODOLTER (13) , 19% bei HÄLLEN und KROOK (20).
Berücksichtigt wurden nur Blutungen beim ersten stationären Aufenthalt (=Zeitpunkt der Diagnosestellung).
Betrachtet man die Patienten mit Ösophagusvarizen (42,4% = 226 Patienten), so bluteten von diesen zum Zeitpunkt der Erstaufnahme 36,7% .

FRANK und LEODOLTER (13) beschreiben, daß 56,8% ihrer Patienten mit Ösophagusvarizen bluteten, bei HÄLLEN und KROOK (20) waren es 55,7% . In diese Werte gehen bei FRANK und

LEODOLTER (13) allerdings auch die Befunde bei der Kontrolluntersuchung mit ein.

HÄLLEN und KROOK (20) berichten, daß die Zahl der Ösophagusvarizenblutungen bei den alkoholischen Leberzirrhosen doppelt so hoch seien wie bei den kryptogenen Zirrhosen. Wir können diesen Sachverhalt nicht bestätigen. Es liegt in unserer Studie weder ein geschlechtsspezifischer, noch ein Unterschied zwischen den verschiedenen Ätiologietypen vor (Abbildung 30).

Abbildung 30 : Prozentuales Auftreten von Ösophagusvarizenblutungen bei den verschiedenen Leberzirrhose-Ätiologien



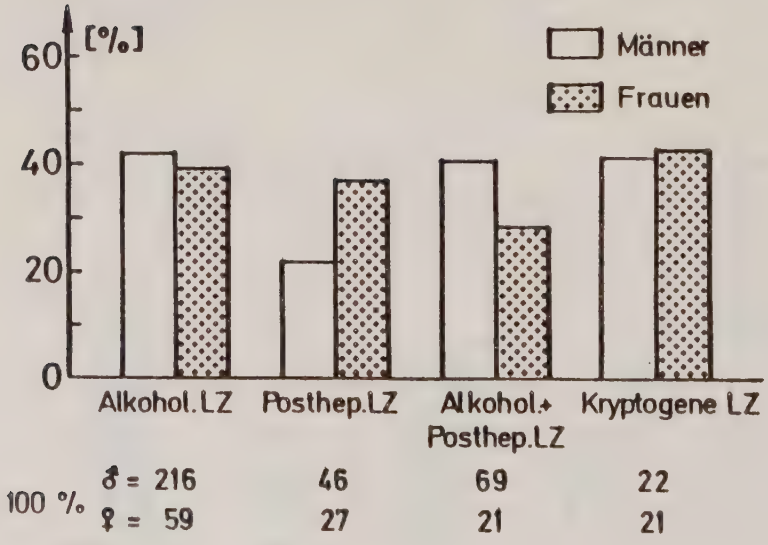
100 %				
♂ = 216	46	69	22
♀ = 59	27	21	21

ÖDEME

Ödeme konnten wir bei 38,3% unserer Patienten feststellen (Abbildung 17 , Seite 40).

Signifikante Unterschiede lagen nicht vor.

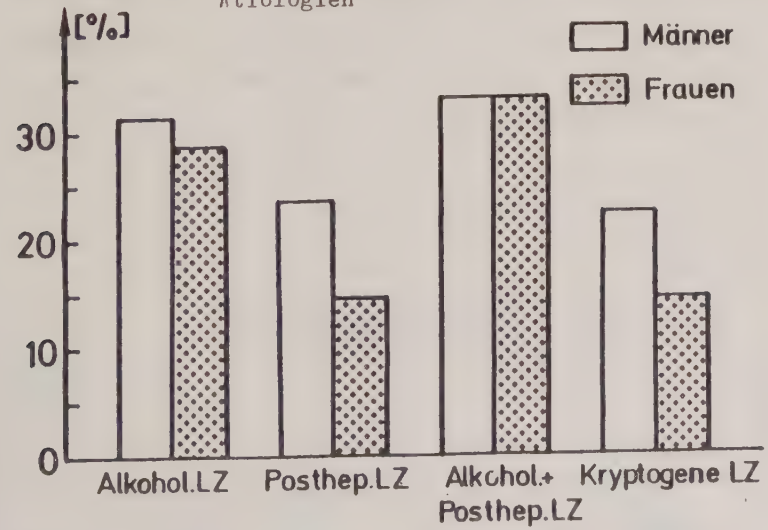
Abbildung 31 : Prozentuales Auftreten von Ödemen bei den verschiedenen Leberzirrhose-Ätiologien



HAUTZEICHEN

Hautzeichen fanden wir - wie der Abbildung 17 auf Seite 40 zu entnehmen ist - bei 27,6% unserer Kranken.
Als Hautzeichen bewerteten wir das Vorhandensein von Palmarerythem und/oder Dupuytren'scher Kontraktur.
Wir trennten die Hautzeichen von den leberspezifischen Zeichen (Seite 42) ab,weil eine Dupuytren'sche Kontraktur auch ohne das Vorhandensein einer Leberzirrhose auftreten kann und das Palmarerythem unter anderem auch bei Kollagenosen anzutreffen ist (21A).
Signifikante Unterschiede konnten auch hier nicht festgestellt werden.

Abbildung 32 : Prozentuales Auftreten von Hautzeichen bei den verschiedenen Leberzirrhose-Ätiologien



100 %	♂ = 216	46	69	22
	♀ = 59	27	21	21

KOMA/ENZEPHALOPATHIE

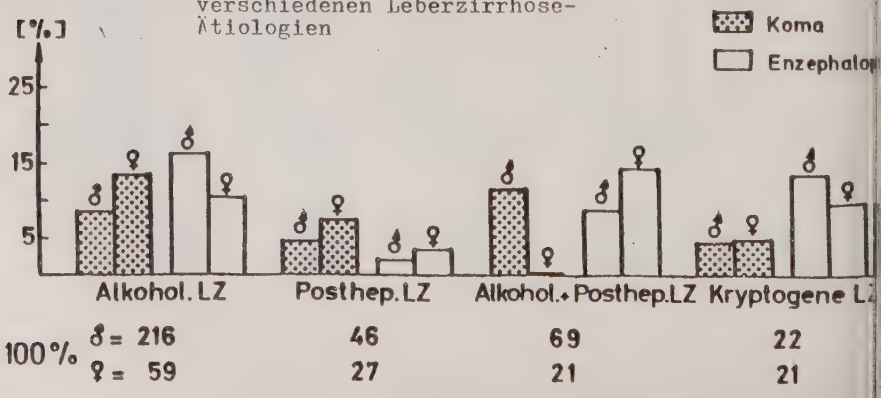
Das Coma hepaticum und die Enzephalopathie lagen in unserer Studie als Befunde bei der Erstaufnahme mit 8,3% beziehungsweise 11,3% an letzter Stelle (Abbildung 17 , Seite 40).

Von Coma hepaticum sprachen wir bei Bewußtlosigkeit und ausgeprägtem Stupor, von Enzephalopathie bei augenfälligen zerebralen Funktionsstörungen und grobschlägigem Tremor.

Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose litten signifikant häufiger ($p < 0{,}005$) an einer Enzephalopathie als solche mit posthepatitischer Zirrhose.

SAUNDERS et al. (40) beobachteten bei rund 10,5% ihrer Patienten eine Enzephalopathie und unterscheiden sich damit kaum von unserem Wert, während HÄLLEN und KROOK (20) für das Coma hepaticum eine Prozentzahl von 15% angeben und unseren Wert damit um fast das Doppelte übertreffen. Außerdem beobachteten sie ein Coma hepaticum in 32% der posthepatitischen Leberzirrhosen, aber nur in je rund 15% aller anderen Fälle. Die Unstimmigkeiten mit unseren Werten lassen sich möglicherweise durch unterschiedliche Komadefinitionen erklären.

Abbildung 33 : Prozentuales Auftreten von Koma und Enzephalopathie bei den verschiedenen Leberzirrhose-Ätiologien



Es bleibt festzuhalten, daß Leberzeichen, Aszites, Enzephalopathie und verstärkter Ikterus bei Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose signifikant häufiger auftreten.
Vor allen Dingen Leberzeichen können als Früh-Symptome den Patienten rechtzeitig zum Arzt führen.
Die alkoholischen Leberzirrhosen könnten somit früher als alle anderen Leberzirrhose-Formen diagnostiziert werden.
Da 57,9% der Männer an alkoholischer Leberzirrhose leiden und 78,5% aller Zirrhosen mit Alkoholanamnese Männer betreffen, könnte damit deren geringeres Durchschnittsalter ($\bar{x}$ = 52 Jahre) gegenüber den Frauen ($\bar{x}$ = 56 Jahre) erklärt werden.
Dies wäre ein weiterer Hinweis für die Richtigkeit der von HÄLLEN und KROOK (20) aufgestellten und bereits auf Seite 13 zitierten These über die frühere Diagnose von alkoholischen Leberzirrhosen.

T O D E S U R S A C H E N

Im Verlauf unseres Beobachtungszeitraums, der vom 1.1.1973 bis zum Stichtag 31.Oktober 1981 reichte, sind 341 von 491 Patienten, deren weiterer Verlauf verfolgt werden konnte, verstorben (vergleiche Seite 6). Dies entspricht 69,5% .

230 Patienten verstarben in unserer Klinik, 111 Kranke zu Hause oder in anderen Krankenhäusern.

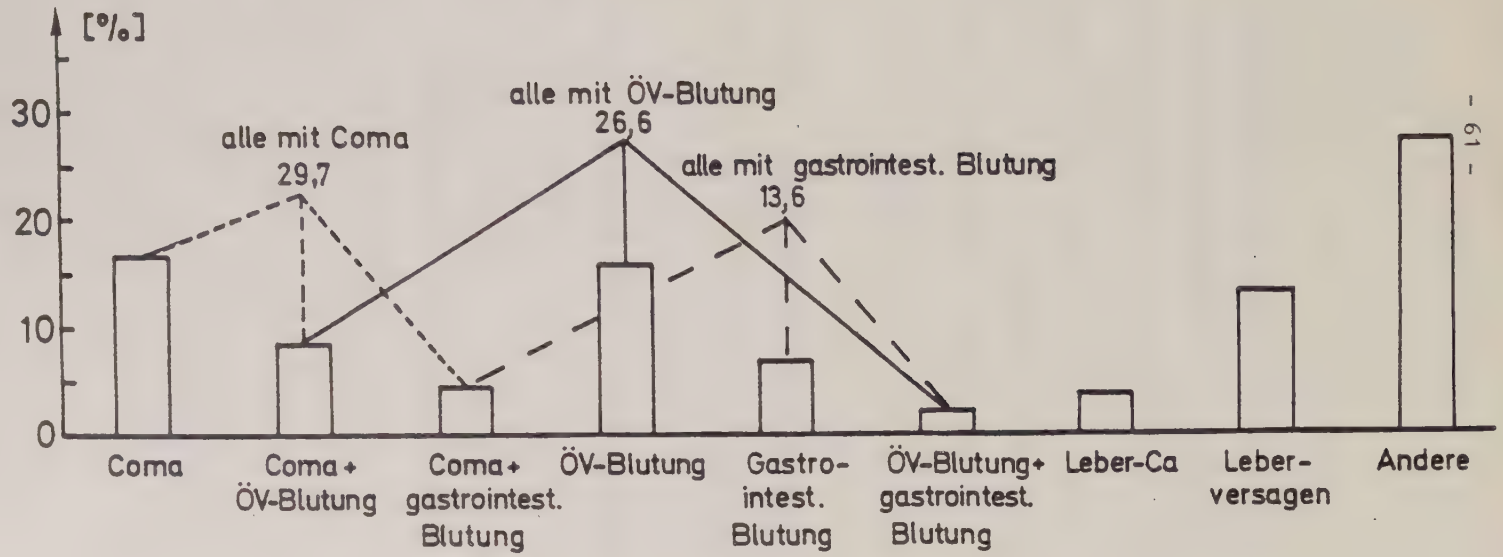
Von zehn verstorbenen Patienten konnten wir keine Informationen über Todesdatum und Todesursache erhalten, so daß wir insgesamt von 331 Patienten die angegebenen Todesursachen auswerten konnten.

Die verschiedenen Todesursachen sind der Tabelle 34 und der Abbildung 35 zu entnehmen.

Tabelle 34 : Todesursache von 331 Zirrhose-Patienten

Todesursache	Anzahl der Patienten	% (n=331)
Coma hepaticum	55	16,6
Coma + Ösophagusvarizenblutung	28	8,5
Coma + Gastrointestinalblutung	15	4,6
Ösophagusvarizenblutung	53	16,0
Gastrointestinalblutung	23	6,9
Ösophagusvarizen- und Gastrointestinalblutung	7	2,1
Leber-Carcinom	13	3,9
Leberversagen	45	13,6
Andere	92	27,8
	331	100,0

Abbildung 35 : Prozentuale Verteilung der Todesursachen von 331 Zirrhose-Patienten



An erster Stelle der Todesursachen, die Folge der Lebererkrankung waren, steht das Coma hepaticum mit 16,6% , gefolgt von Ösophagusvarizenblutungen mit 16,0% . Addiert man alle die Prozentzahlen, bei denen final ein Coma hepaticum auftrat und mit zum Tode führte, so erhält man einen Prozentsatz von 29,7% gegenüber 26,6% , bei denen final auch Ösophagusvarizenblutungen mit für den Tod verantwortlich waren.
Die Todesursachen, bei denen andere Gastrointestinalblutungen beteiligt waren, liegen mit 13,6% an dritter Stelle; dabei führten Gastrointestinalblutungen allein in 6,9% der Fälle zum Tod.
Unter Gastrointestinalblutungen faßten wir alle nicht aus Ösophagusvarizen stammenden Blutungen zusammen beziehungsweise alle die Blutungen, die nicht näher differenziert werden konnten.
Ebenfalls 13,6% der Patienten verstarben an "allgemeinem Leberversagen", wobei wir Leberversagen dann als Todesursache werteten, wenn der Tod zwar in direktem Zusammenhang mit der Lebererkrankung stand, uns aber keine weiteren Einzelheiten mitgeteilt wurden.

Somit verstarben 72,2% der insgesamt 331 verstorbenen Patienten, deren Todesursachen uns bekannt sind, an den Folgen ihrer Lebererkrankung; bei 27,8% stand der Tod in keinem Zusammenhang mit der Leberzirrhose. Hierunter fallen zum Beispiel Tod durch Herzinfarkt, Apoplexie, Unfall, nicht von der Leber ausgehende Karzinome.

Das Coma hepaticum steht praktisch bei allen Autoren mit an der Spitze der Todesursachen.Es werden Zahlen zwischen 19% und 54% angegeben (13,20,39,40,59).
Die Werte für Ösophagusvarizenblutungen als Grund für den Eintritt des Todes schwanken zwischen 11% und 23% (13,20,39,40,59).
Für das Leberversagen werden Werte von 36,7% (SAUNDERS et al. (40)) und 47,9% (FRANK und LEODOLTER (13)) angegeben,wobei FRANK und LEODOLTER (13) zu der Rubrik "Leberversagen" unter anderem auch ein Coma hepaticum zählten,so daß sich somit für diese Kategorie ein besonders hoher Prozentsatz ergibt.
Andere,das heißt nicht in Zusammenhang mit der Lebererkrankung stehende Gründe für das Ableben finden sich in 15,5% bei (40) , 23% bei (39) , 31,3% bei (13) und 59% bei (20).HÄLLEN und KROOK (20) nahmen allerdings keine so strenge Einteilung vor und werteten als "andere Gründe" auch solche,die zwar nicht in direktem Zusammenhang mit der Lebererkrankung standen,wohl aber als indirekte Folge dieser zu verstehen waren (zum Beispiel eine Bronchopneumonie als Todesursache ,die bei Nichtbestehen der Leberzirrhose zu beherrschen gewesen wäre).
Für das primäre Leberkarzinom als Todesursache werden Werte zwischen 2% und 11% genannt (13,20,39).

Alle Autoren (1,13,20,38,39,40,59) sind sich im wesent-

lichen darüber einig,daß das Coma hepaticum eine größere Bedeutung,das heißt häufigere Todesursache bei der Leberzirrhose ist als Ösophagusvarizenblutungen.Auch wir können uns diesen Ausführungen anschließen,obwohl unser prozentuales Verhältnis nicht so gravierend ausfällt.

Wichtig wäre noch zu erwähnen,daß Patienten mit kryptogener Leberzirrhose signifikant häufiger ($p < 0,001$) an nicht mit ihrer Krankheit in Zusammenhang zu bringenden Ursachen versterben.
Dies ist verständlich,da das Durchschnittsalter dieser Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung um durchschnittlich 13 Jahre höher liegt als der der Patienten mit anderer Ätiologie (vergleiche Abbildung 7,Seite 15).

Außerdem versterben sie signifikant häufiger ($p < 0,05$) an Lebercarcinom,das auf dem Boden einer lang bestehenden Zirrhose entsteht (37).

P R O G N O S E /
Ü B E R L E B E N S Z E I T

Im Folgenden soll nun die Überlebenszeit der verstorbenen Leberzirrhotiker analysiert werden.

Wie bereits erwähnt, sind bei 331 Patienten Todesursache und Todesdatum bekannt, so daß sich deren Überlebenszeit vom Zeitpunkt der Diagnosestellung an berechnen läßt. Die meisten Autoren (4,7,11,20,38,39,56) verfahren ebenso.

Wie Abbildung 37 zeigt, verstarben innerhalb der ersten drei Monate nach Diagnosestellung 36% der Patienten. Nach einem halben Jahr lebten noch 59%, nach einem Jahr nur noch 49%. Über die Hälfte der Kranken (51%) sind also bereits innerhalb des ersten Jahres verstorben.
Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei 15%.
Die Überlebenskurve fällt anfänglich steil ab und geht dann in einen flacheren Verlauf über. Die Prognose für die Patienten, die ein halbes Jahr nach Diagnosestellung noch lebten, ist demnach günstiger als die Anfangsprognose für alle zum Zeitpunkt der Diagnose.

Vergleicht man unsere Werte mit denen der Literatur (Tabelle 36, Seite 66) zeigt sich, daß wir im Bereich der auch von HÄLLEN+KROOK (20) und RUF-BÄCHTIGER (39) genannten Daten liegen.

Tabelle 36 : Überlebenszeit von verstorbenen Patienten mit Leberzirrhose seit Diagnosestellung

Autoren	n	Überlebensrate in % nach 1 Jahren	3 Jahren	5 Jahren
BETTENDORF (4)	600	36	15	9
CREUTZFELDT+BECK (7)	308	36	16	8
EPPLE (11)	307	42	20	11
HÄLLEN+KROOK (20)	163	45	25	15
RATNOF+PATEK (38) x1)	386	34	10	5
RUF-BÄCHTIGER (39)	86	44	19	10
UFER et al. (56) x2)	141	20	18	9
GULICH	331	49	26	15

x1) Ausgangspunkt : Aszites, Ikterus oder Blutung
x2) Ausgangspunkt : Erstes Leberkoma

Einige Angaben wurden aus den Diagrammen entnommen, so daß es sich um Näherungswerte handelt.

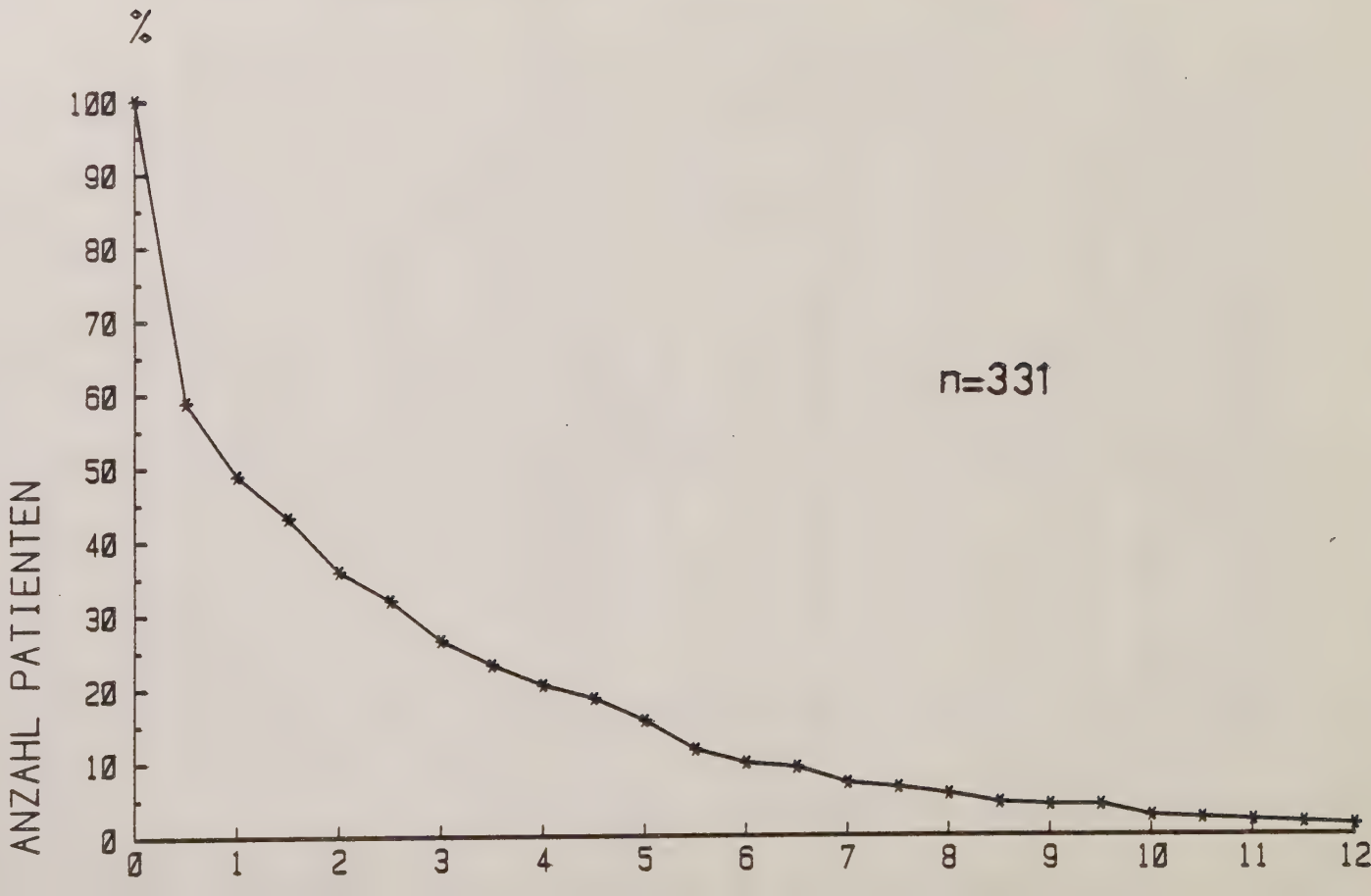
Die meisten Autoren (4,7,11,20,39) gehen bei der Berechnung der Überlebenszeit - genauso wie in unserer Studie - vom Zeitpunkt der Diagnosestellung aus. Lediglich UFER et al.(56) wählten als Ausgangspunkt das Auftreten des ersten Leberkomas. Da es sich dabei um ein Zeichen

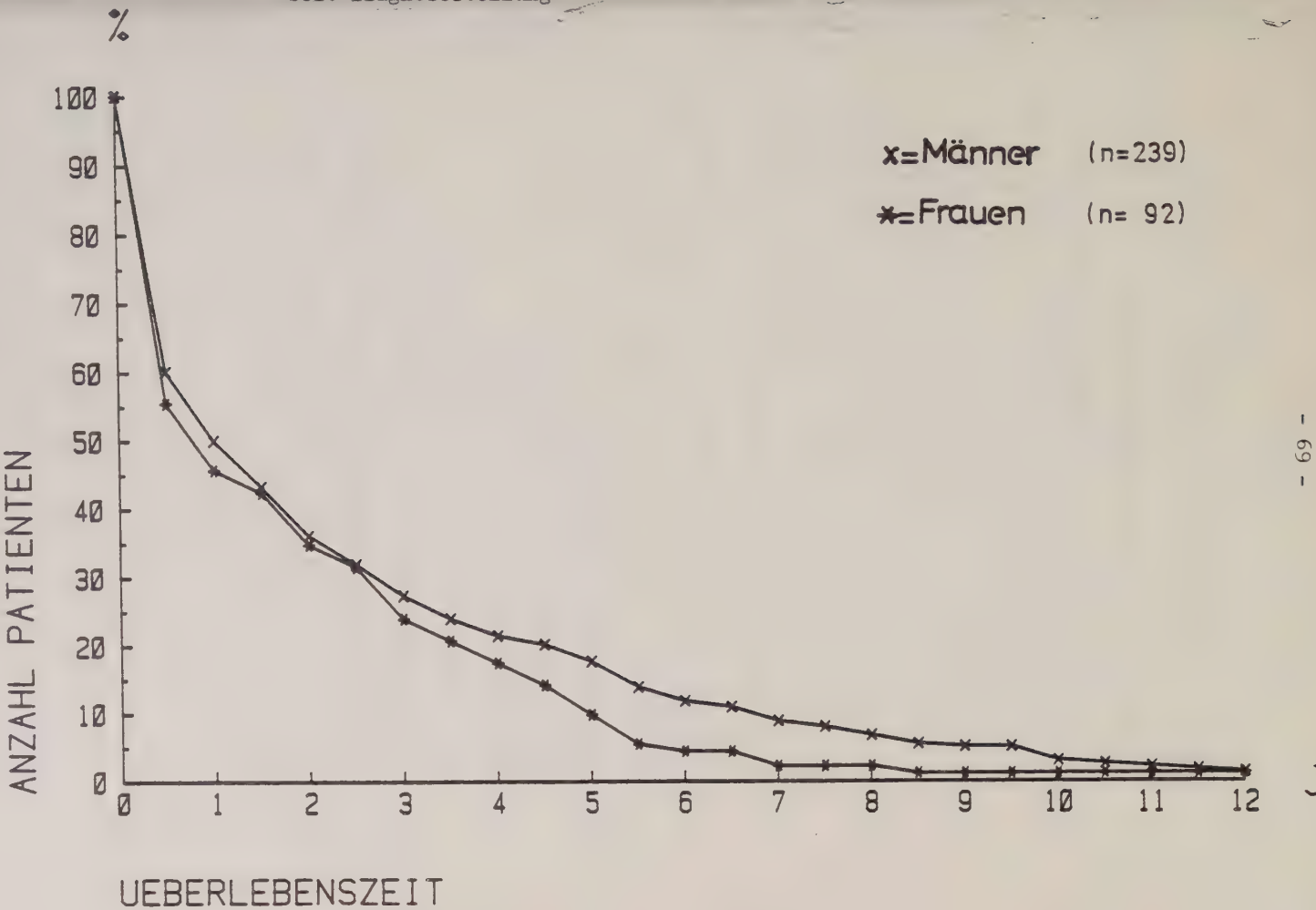
einer ausgeprägten Dekompensation handelt,liegt dementsprechend die Überlebensrate der Patienten,gerade innerhalb des ersten Jahres,mit nur 20% besonders niedrig.Auch RATNOF+PATEK(38) wählten als Ausgangspunkt Zeichen der Dekompensation : Aszites,Ikterus oder Blutung und erhalten damit verständlicherweise niedrigere Überlebensraten.

PROGNOSE IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT

Abbildung 38 zeigt die Überlebenskurve,aufgeteilt nach Männern und Frauen.
Frauen haben eine signifikant schlechtere Prognose als Männer ($p < 5\%$, Wilcoxon-Test).
Dies könnte mit dem höheren Lebensalter bei Diagnosestellung zusammenhängen (vergleiche Altersverteilung, Seite 13).

Abbildung 37 : Überlebenszeit von verstorbenen Patienten mit Leberzirrhose seit Diagnosestellung



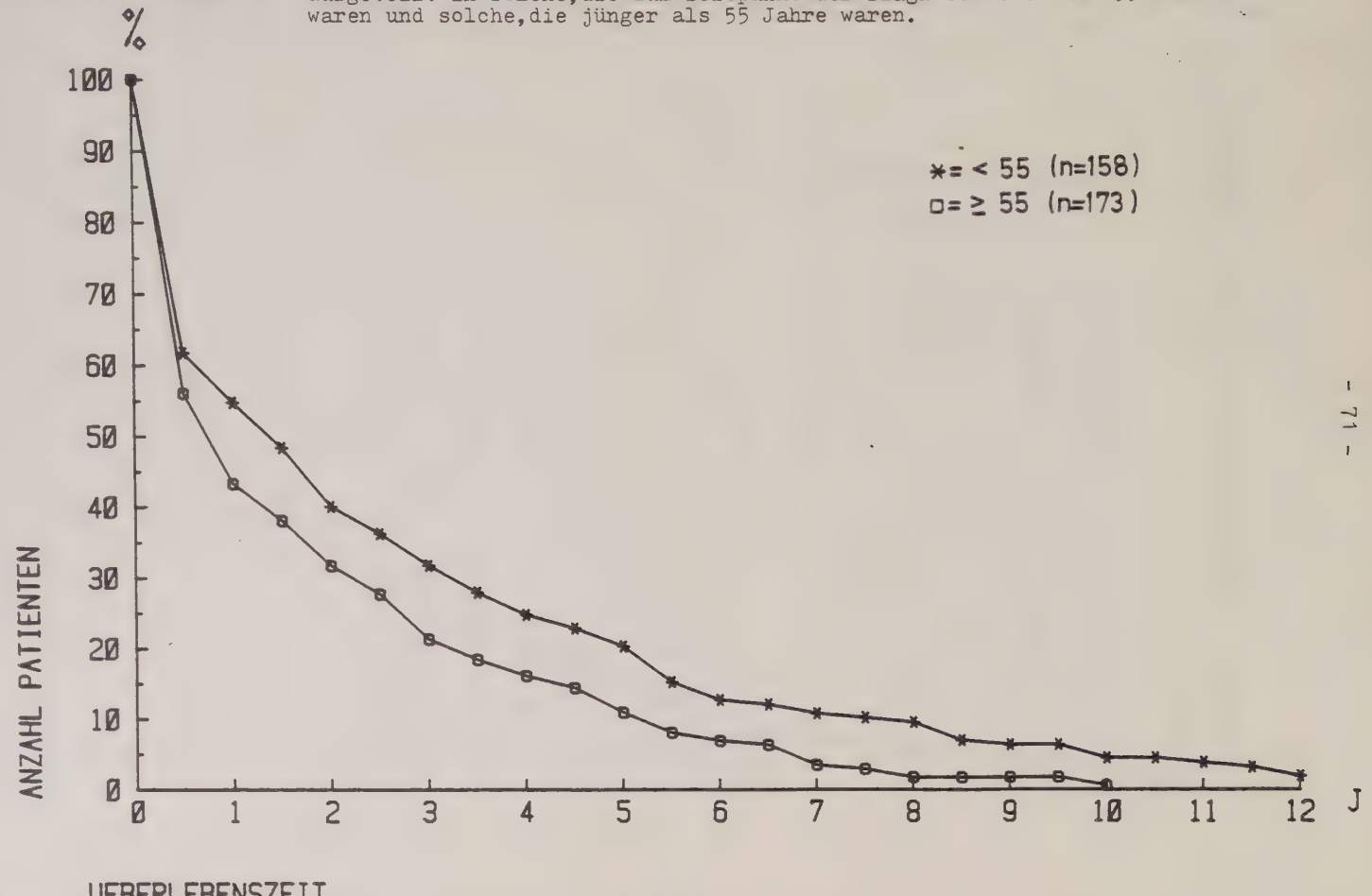

seit Diagnosestellung
%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
ANZAHL PATIENTEN
x=Männer (n=239)
*=Frauen (n= 92)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
J
UEBERLEBENSZEIT

PROGNOSE IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER

UFER et al. (56) berichten,daß Patienten mit Leberzirrhose,die ein Koma überlebten,ein niedrigeres Durchschnittsalter (53,3 Jahre) hatten als die Kranken,die im Koma verstorben sind (57,1 Jahre).
Jüngere Patienten haben demnach eine signifikant bessere Prognose als die älteren Patienten.Als Ursache wurde ein möglicherweise besserer Zustand des Herz-Kreislaufsystems und eine größere Widerstandskraft gegenüber jeder Krankheit diskutiert.Außerdem wurde in Erwägung gezogen,daß bei jüngeren Kranken die Leberzirrhose im allgemeinen weniger lang besteht.Es zeigte sich dann auch,daß die Zirrhose vor dem ersten Koma bei den noch lebenden Patienten im Mittel signifikant weniger lang bekannt war (2,3 Jahre) als bei den Kranken,die verstorben sind (3,5 Jahre).
MAIER (30) fand ebenfalls eine signifikant schlechtere Prognose für Patienten über 55 Jahre.

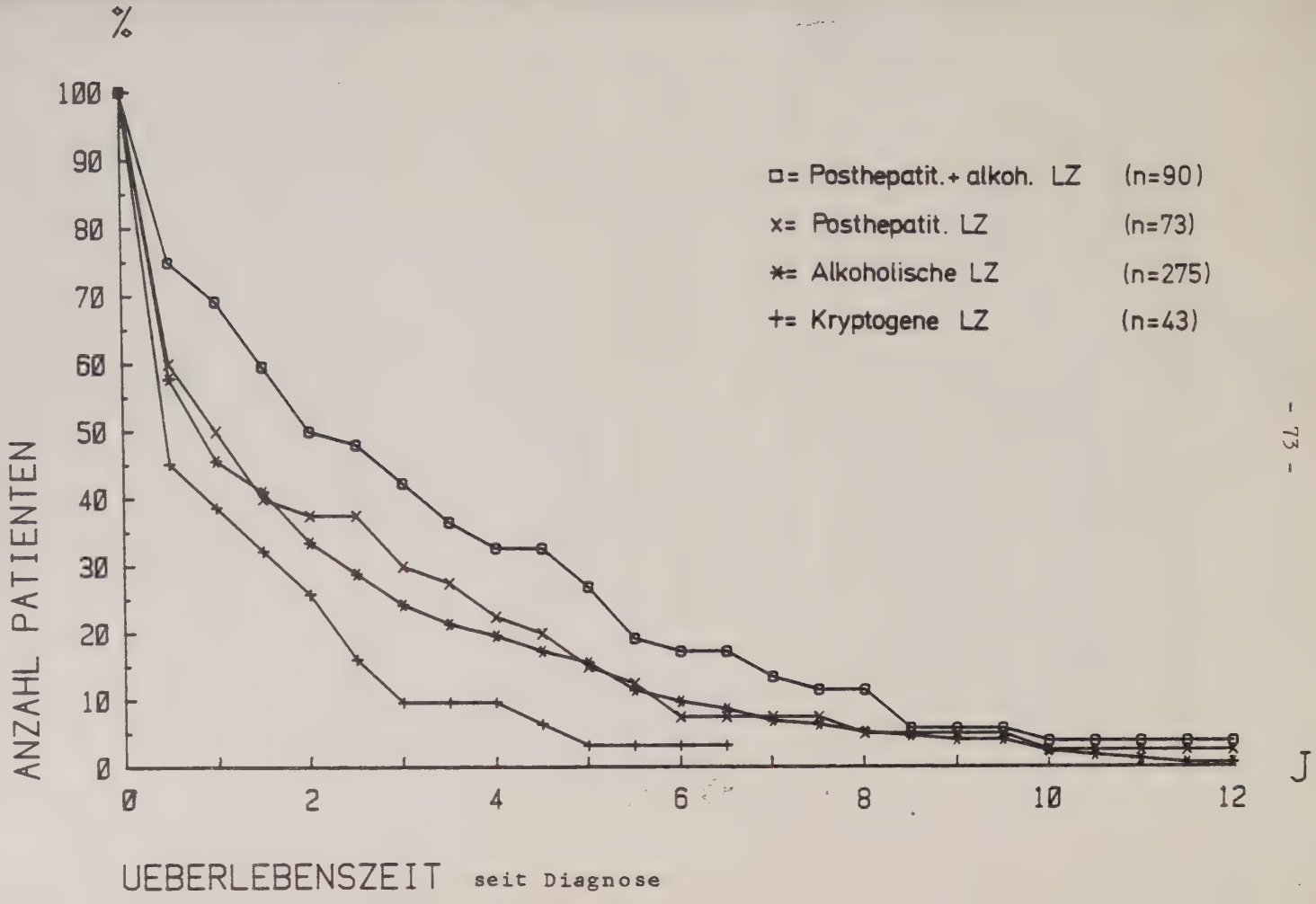
Auch unsere Untersuchungen bestätigen dies.
Patienten,die zum Zeitpunkt der Diagnose älter als 55 Jahre waren,haben eine signifikant schlechtere Überlebenschance ($p < 5\ \%$) als solche Patienten,die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jünger als 55 Jahre waren.

Abbildung 39 : Überlebenszeit von verstorbenen Patienten mit Leberzirrhose, aufgeteilt in solche, die zum Zeitpunkt der Diagnose älter als 55 Jahre waren und solche, die jünger als 55 Jahre waren.



PROGNOSE IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ÄTIOLOGIE DER LEBER-ZIRRHOSE

Patienten mit kryptogener Leberzirrhose haben eine signifikant ($p < 5\%$, Wilcoxon-Test) schlechtere Prognose als Leberzirrhose-Kranke mit anderer Ätiologie.
Dies verwundert insofern nicht, da diese Patienten zur Zeit der Diagnosestellung bereits über 65 Jahre waren und sich damit schon aufgrund ihres hohen Durchschnittsalters eine schlechtere Prognose ergeben dürfte.
In der Literatur werden unterschiedliche Meinungen vertreten.
RUF-BÄCHTIGER (39) und SAUNDERS et al. (40) betonen, daß die Alkoholzirrhose beispielsweise durch Alkoholabstinenz besser zu beeinflussen sei als Zirrhosen nach Hepatitis.
MAIER (30) fand eine signifikant schlechtere Prognose für Patienten mit alkoholischer Zirrhose gegenüber Patienten mit nicht alkoholischer Genese der Zirrhose.
CREUTZFELDT+BECK (7) , FRANK+LEODOLTER (13) und HÄLLEN+KROOK (20) konnten keine Unterschiede zwischen den verschiedenen Ätiologiegruppen bezüglich der Prognose feststellen.


%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
ANZAHL PATIENTEN
0
2
4
6
8
10
12
J
UEBERLEBENSZEIT seit Diagnose
□= Posthepatit.+ alkoh. LZ (n=90)
x= Posthepatit. LZ (n=73)
*= Alkoholische LZ (n=275)
+= Kryptogene LZ (n=43)

PROGNOSE IN ABHÄNGIGKEIT VOM SCHWEREGRAD DER ZIRRHOSE

Abbildung 41 zeigt, übereinstimmend mit den Angaben in der Literatur (16,30,38,39,40,56), daß Patienten mit dekompensierter Leberzirrhose wie zu erwarten ist eine signifikant schlechtere Prognose haben ($p < 5\%$, Wilcoxon-Test) als solche, bei denen die Zirrhose bei Diagnosestellung kompensiert ist.
Folgende Zahlen verdeutlichen dies zusätzlich:
Von den zum Zeitpunkt der Diagnosestellung insgesamt 183 kompensierten Leberzirrhose-Patienten verstarben nur 42,6% innerhalb des Beobachtungszeitraums, von den 350 dekompensierten dagegen 72,9%.
Dabei haben Patienten, die bei Diagnosestellung bereits ihre erste Coma-Episode hatten, zusätzlich eine signifikant kürzere Lebenserwartung ($p < 5\%$) als die Kranken, die bei der Erstaufnahme andere Zeichen der Dekompensation (Enzephalopathie, Aszites, Ösophagusvarizenblutung) zeigten.

Zu erwähnen wäre noch, daß zwischen den im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten und den mit Stichtag 31.Oktober 1981 noch Lebenden Unterschiede bezüglich der Laborparameter bestanden.
So zeigten die inzwischen Verstorbenen bei Diagnose-

stellung signifikant schlechtere ($p < 5\%$, Wilcoxon-Test) Laborwerte

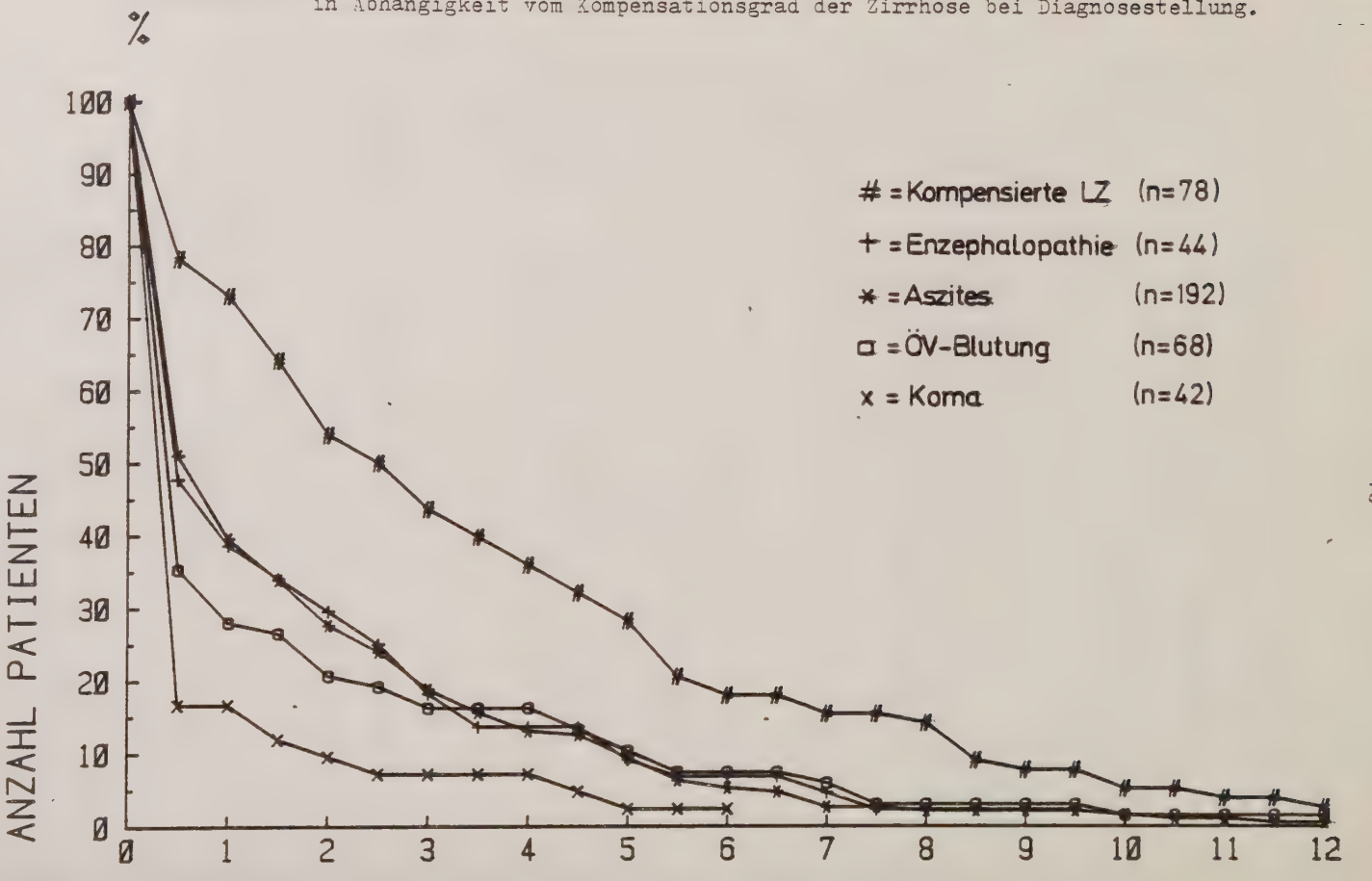
($\bar{x}_{Quick}=61,3$; $\bar{x}_{Bili.}=4,6$; $\bar{x}_{Alb.}=3,07$; $\bar{x}_{\gamma\text{-Glob.}}=30,1$)

als die noch lebenden Patienten

($\bar{x}_{Quick}=70,8$; $\bar{x}_{Bili.}=2,4$; $\bar{x}_{Alb.}=3,70$; $\bar{x}_{\gamma\text{-Glob.}}=25,8$).

UFER et al.(56) berichten ebenfalls, daß ihre im Koma verstorbenen Patienten einen im Durchschnitt höheren Bilirubinwert hatten als die noch Lebenden.

Abbildung 41 : Überlebenszeit von verstorbenen Patienten mit Leberzirrhose in Abhängigkeit vom Kompensationsgrad der Zirrhose bei Diagnosestellung.



Wir haben bisher nur die Überlebenszeit von verstorbenen Patienten berechnet.Diese Methode ist aber zu pessimistisch,da die Überlebenden nicht berücksichtigt wurden.Es soll deshalb zum Vergleich noch die Überlebensrate aller Patienten berechnet werden,um beurteilen zu können,inwieweit sich die Prognose unter Einbeziehung der am Stichtag noch Lebenden eventuell verbessert.
Die Überlebensraten wurden nach der Life-table-Methode von CUTLER und EDERER (8A) berechnet und die so erhaltenen kumulierten Überlebensraten (in %) dargestellt (Abbildung 45).
Diese Methode wurde auch ausführlich von MAIER (30) beschrieben.Sie trägt der Tatsache Rechnung,daß ein Teil der Patienten aus Zeitgründen nicht über die gesamte Zeitdauer,das heißt bis zu ihrem Tode beobachtet werden können und deshalb letztlich über die noch verbleibende Lebenszeit keine Aussagen möglich sind.
Zur Umgehung dieser Schwierigkeit wird davon ausgegangen, daß Patienten,die in einem bestimmten Zeitintervall (siehe Tabelle 42) aufgrund des Stichtags lebend aus der Studie herausfallen,durchschnittlich noch die Hälfte des Zeitraums beobachtet werden konnten.

Für die im Zeitintervall beobachteten Patienten O_x ergibt sich bei d_x Toten im entsprechenden Intervall eine Morta-

lität von

$$q_x = \frac{d_x}{O_x - (w_x/2)}$$

(Herleitung siehe MAIER (30) und COLTON (6A))

Erläuterung der Symbole:
q_x = quote (Quote)
d_x = death (Tote)
W_x = withdrawn (Wegfallende)
O_x = under observation (unter Beobachtung)

Das Komplement der Mortalität q_x ergibt die Überlebensrate $p_x = 1 - q_x$ im Zeitintervall.
Die kumulierte Überlebensrate erhält man unter Berücksichtigung des Multiplikationsgesetztes der Wahrscheinlichkeitsrechnung : $p_{x+1} = p_x \cdot p_{x+1}$

Tabelle 42 : Beobachtungszeitraum der Patienten seit Diagnosestellung, getrennt für Lebende und Verstorbene

Zeit seit der Diagnose	Lebend und unter Beobachtung zu Beginn des Intervalls O_x	Tote im Intervall d_x	Lebend aus der Studie herausgefallen W_x
0- 3 Monate	481	118	0
4- 6 Monate	363	19	0
7- 9 Monate	344	16	0
10-12 Monate	328	17	0
13-15 Monate	311	9	0
16-18 Monate	302	10	0
19-21 Monate	292	15	0
22-24 Monate	277	9	0
25-30 Monate	268	13	0
31-36 Monate	255	18	5
3- 4 Jahre	232	20	32
4- 5 Jahre	180	16	30
5- 6 Jahre	134	19	33
6- 7 Jahre	82	9	19
7- 8 Jahre	54	5	11
8- 9 Jahre	38	5	6
9-10 Jahre	27	5	4
10-11 Jahre	18	2	3
11-12 Jahre	13	3	2
> 12 Jahre	8	3	5

Tabelle 43 : Berechnung der kumulierten Überlebensraten nach der Life-table-Methode von CUTLER und EDERER (8A)

Zeit seit der Diagnose	Mortalität im Intervall $q_x = \frac{d_x}{O_x - (W_x/2)}$	Überlebensrate $p_x = 1 - q_x$	Kumulierte Überlebensrate p_x	Überlebensrate (%)
0- 3 Monate	0,2453	0,7547	0,7547	75,5
4- 6 Monate	0,0523	0,9477	0,7152	71,5
7- 9 Monate	0,0465	0,9535	0,6819	68,2
10-12 Monate	0,0518	0,9482	0,6466	64,7
13-15 Monate	0,0289	0,9711	0,6279	62,8
16-18 Monate	0,0331	0,9669	0,6071	60,7
19-21 Monate	0,0514	0,9486	0,5759	57,6
22-24 Monate	0,0325	0,9675	0,5572	55,7
25-30 Monate	0,0485	0,9515	0,5302	53,0
31-36 Monate	0,0713	0,9287	0,4924	49,2
3- 4 Jahre	0,0926	0,9074	0,4468	44,7
4- 5 Jahre	0,0970	0,9030	0,4035	40,4
5- 6 Jahre	0,1617	0,8383	0,3383	33,8
6- 7 Jahre	0,1241	0,8759	0,2963	29,6
7- 8 Jahre	0,1031	0,8969	0,2658	26,6
8- 9 Jahre	0,1429	0,8571	0,2278	22,8
9-10 Jahre	0,2000	0,8000	0,1822	18,2
10-11 Jahre	0,1212	0,8788	0,1601	16,0
11-12 Jahre	0,2500	0,7500	0,1200	12,0
> 12 Jahre	0,5455	0,4545	0,0545	5,5

Nach drei Monaten waren 24,5% der Patienten verstorben, nach einem Jahr waren es bereits 35,3% .
Die 5-Jahresüberlebensrate liegt mit dieser Methode bei 40,4% .Es ergibt sich somit nach der Life-table-Methode von CUTLER und EDERER (8A) eine wesentlich bessere Prognose für die Leberzirrhose-Kranken, als wenn nur die Überlebenszeit der Verstorbenen berechnet wird.
Da diese Methode nur bei wenigen Autoren Verwendung findet, sind nur beschränkte Vergleiche möglich.

Tabelle 44 : Überlebenszeit aller Patienten mit Leberzirrhose, berechnet nach der Life-table-Methode von CUTLER und EDERER (8A)

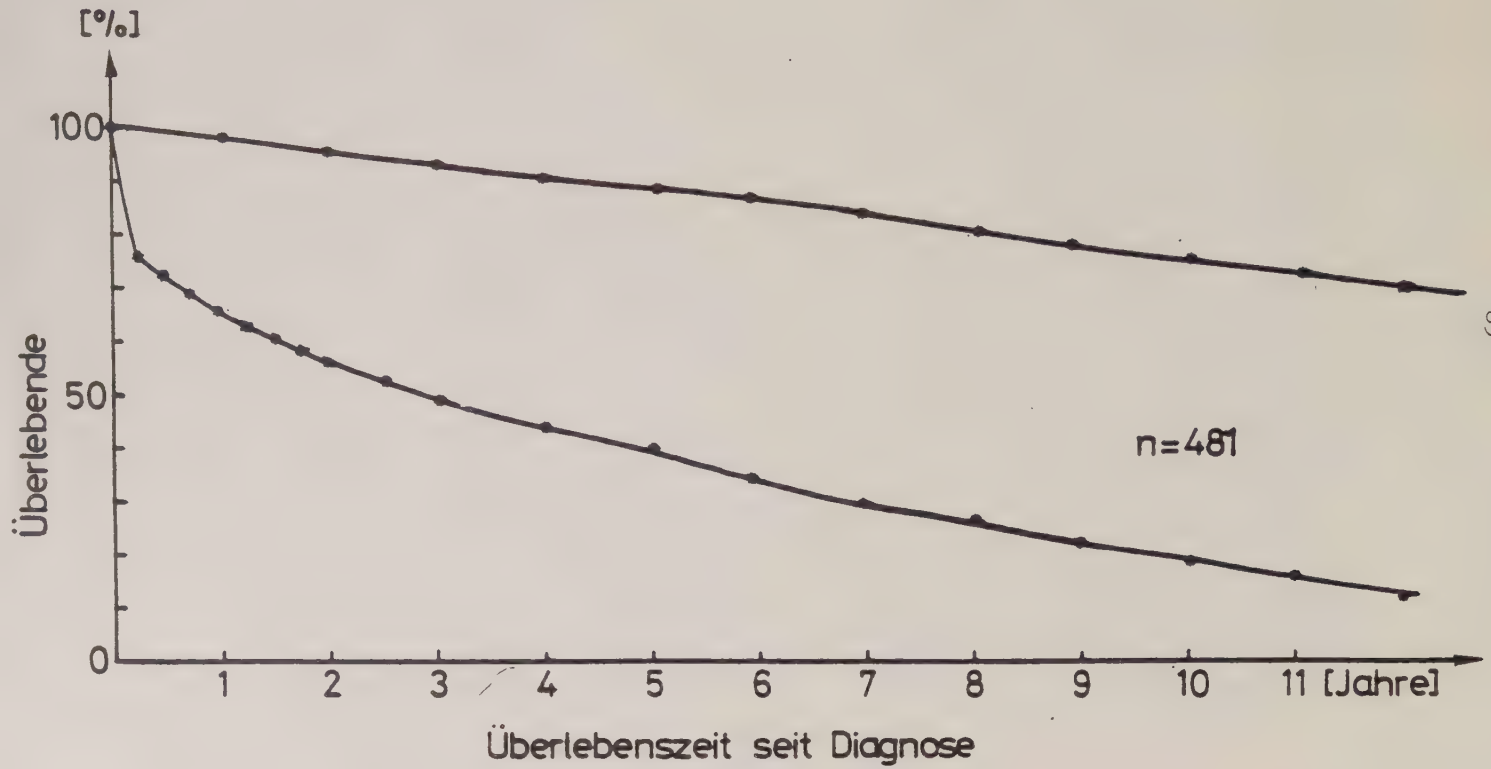
Autoren	n	Überlebensrate in % nach 1 | 3 | 5 | 7 Jahren			
MAIER (30)	138	62	52	41	32
FRANK+LEODOLTER(13)	227	68	45	27	16
GULICH	481	65	49	40	30

Wie der Vergleich mit einem Normalkollektiv zeigt (Abbildung 45) ist die Mortalität bei Leberzirrhose-Kranken innerhalb des ersten Vierteljahres am größten, nimmt dann leicht ab und gleicht sich langsam dem der Normal-

bevölkerung an.
Für Patienten mit Leberzirrhose,die das erste Jahr nach der Diagnose überleben,wird die Prognose somit wesentlich besser.Überlebt ein Patient etwa vier Jahre,so hat er praktisch dieselbe Prognose wie ein gleichaltriger und gleichgeschlechtlicher in der Normalbevölkerung.

Die Angaben in der Literatur sind einheitlich.So berichten FRANKEN+MOHR (15),daß sich bei Kranken,die das erste Jahr nach klinischer Diagnosestellung überleben, die Lebenserwartung erheblich zu bessern scheint. Dieselbe Meinung vertreten auch FRANK+LEODOLTER (13),bei denen ebenfalls die Mortalität an Leberzirrhose im ersten Jahr nach Stellung der Diagnose am größten war, in den folgenden Jahren langsam abnahm und nach etwa fünf Jahren nicht mehr wesentlich von der durchschnittlichen Sterblichkeit der Bevölkerung abwich.

Abbildung 45 : Kumulierte Überlebensraten aller Patienten mit Leberzirrhose - berechnet seit Diagnosestellung anläßlich der ersten Klinikaufnahme - im Vergleich zu einem Normalkollektiv (Aus der Sterbetafel des Statistischen Bundesamtes, Wiesbaden (48,49))



Rückblickend muß gesagt werden, daß sich die Prognose - vergleicht man unsere Werte mit neueren als auch älteren Angaben in der Literatur - in den letzten Jahren nicht wesentlich gebessert hat.
Dies mag mit daran liegen, daß viele Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Zeichen der Dekompensation zeigen und die Zirrhose damit erst in einem relativ späten Stadium diagnostiziert wird.
Es wird somit in der Zukunft wichtiger denn je sein, die Bemühungen um eine frühzeitigere Diagnosestellung zu verstärken.

P O S T S K R I P T U M

Abschließend soll noch folgendes angefügt werden:
Die durchschnittliche Anzahl der Klinikaufenthalte in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen lag für alle Patienten bei 2,1 Aufnahmen;Minimalwert 1 , Maximalwert 23. Jeder der Patienten verbrachte zwischen Diagnosestellung und Ableben beziehungsweise Stichtag 31.10.1981 durchschnittlich 48,2 Tage in unserem Hause (Minimum 1 Tag, Maximum 454 Tage).
Bei den Männern war sowohl die durchschnittliche Anzahl der Klinikaufenthalte ($\bar{x}$=2,1) als auch die Dauer in Tagen ($\bar{x}$=44,9) geringer als bei den Frauen,die durchschnittlich 2,2 Klinikaufenthalte mit einer Gesamtdauer von 55,9 Tagen hatten.
Wie zu erwarten ist,liegt die Anzahl und die Gesamtdauer der Krankenhausaufenthalte bei den verstorbenen Patienten ($\bar{x}$ = 2,3 Aufenthalte und 54,3 Tage) ,aufgrund des häufig schon bei Diagnosestellung schwereren Krankheitsbildes höher als bei den noch lebenden Patienten ($\bar{x}$ = 1,8 Aufenthalte mit einer durchschnittlichen Gesamtdauer von insgesamt 38,8 Tagen).

55,4% aller Patienten waren aus Tübingen inklusive Landkreis Tübingen,der Rest von 44,6% kam vorwiegend aus anderen Gebieten Baden-Württembergs.

Z U S A M M E N F A S S U N G

In der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen wurden vom 1.1.1973-31.12.1978 533 Patienten mit Leberzirrhose behandelt.Die Diagnose wurde bei 45,6% der Patienten histologisch,bei 14,8% laparoskopisch,bei 17,8% autoptisch und bei 21,8% anhand klinischer und klinisch-chemischer Befunde gestellt.

Von den 533 Patienten waren 373 Männer und 160 Frauen, so daß das Verhältnis Männer zu Frauen 2,3 : 1 betrug. Das Durchschnittsalter aller Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei 53 Jahren: 52 Jahre bei den Männern und 56 Jahre bei den Frauen.Bei 70,1% der Fälle trat die Leberzirrhose zwischen dem 5. und 7.Lebensjahrzehnt auf.Der Altersgipfel lag genau zwischen 54 und 59 Jahren.

Die ätiologische Einteilung der Leberzirrhose erfolgte anhand anamnestischer Daten sowie -wenn vorhanden- mit Hilfe von histologischen Befunden.Bei 51,6% der Patienten konnte eine alkoholische Leberzirrhose diagnostiziert werden.16,9% wiesen eine alkoholische und posthepatitische Leberzirrhose auf.Nur 13,7% hatten eine rein posthepatitische Leberzirrhose.Bei 8,1% der Patienten mußte eine kryptogene Leberzirrhose angenommen werden.Die restlichen 9,8% wiesen vielfältige Ursachen auf wie zum Beispiel biliäre Zirrhosen,Zirrhose cardiaque, Hämochromatose.Alkoholische Leberzirrhosen traten ver-

mehrt bei Männern auf,während Frauen relativ gesehen häufiger an den anderen Leberzirrhose-Formen erkrankten.

Von den klinischen Befunden standen bei der Erstaufnahme Leberzeichen,Portale Hypertension,pathologische Laborwerte und Aszites an der Spitze.
Leberzeichen,Aszites,Enzephalopathie und verstärkter Ikterus traten bei alkoholischen Leberzirrhosen signifikant häufiger auf als bei posthepatitischen Zirrhose-Kranken.
Als Nebenbefunde wurden bei 7,7% der Patienten eine chronische Gastritis oder Ulcera ventriculi oder duodeni diagnostiziert.Dabei stellte sich heraus,daß Männer signifikant häufiger an diesen Krankheiten litten als Frauen.

Im Verlauf unseres Beobachtungszeitraums,der mit dem Stichtag 31.10.1981 endete,waren 341 von 491 Patienten,deren weiterer,nicht stationärer Verlauf verfolgt werden konnte,verstorben.
Bei 29,7% war als Todesursache ein Coma hepaticum mit verantwortlich,bei 26,6% Ösophagusvarizenblutungen,bei 13,6% Gastrointestinalblutungen.Ebenfalls 13,6% verstarben an allgemeinem Leberversagen.Nicht mit der Leberzirrhose in Zusammenhang zu bringende Krankheiten waren die Todesursache bei 27,8% der Patienten.

51% der Todesfälle entfielen auf das erste Jahr nach der Diagnosestellung,nach zwei Jahren waren 64%,nach drei Jahren 74% der Patienten verstorben.Die 5-Jahresüberlebensrate lag bei 15,5% .(Berechnung der Überlebenszeit der Verstorbenen.)

Berechnet man die Überlebensrate nach der Life-table-Methode von CUTLER+EDERER (8A),so ergibt sich eine wesentlich bessere Prognose:Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt dann 40,4% .

Patienten mit kryptogener Genese ihrer Zirrhose haben eine signifikant schlechtere Prognose als andere Leberzirrhose-Kranke.

Frauen haben eine signifikant schlechtere Prognose als Männer und Patienten,die bei Diagnosestellung älter als 55 Jahre waren,haben ebenfalls eine signifikant schlechtere Überlebensrate als solche,die zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 55 Jahre waren.

Patienten,die bei der Diagnosestellung bereits Zeichen der Dekompensation aufwiesen - Enzephalopathie und/oder Aszites,Ösophagusvarizenblutung,Koma - haben eine signifikant schlechtere Prognose als solche Kranke,bei denen die Zirrhose bei der Diagnose kompensiert war.

Patienten,die bei Diagnosestellung bereits ihre erste Coma-Episode hatten,haben zusätzlich eine signifikant kürzere Lebenserwartung als alle anderen dekompensierten Leberzirrhose-Kranken.

Patienten,die im Beobachtungszeitraum verstorben sind, hatten bei Diagnosestellung signifikant schlechtere Laborwerte als die mit Stichtag 31.10.81 noch lebenden Kranken.

Die längste Zeit,die ein Patient überlebte, betrug 24 Jahre.

Die 533 Leberzirrhose-Patienten wurden durchschnittlich 2,1 Mal in unserem Hause aufgenommen, die Gesamtdauer der Krankenhausaufenthalte belief sich dabei auf durchschnittlich 48,2 Tage.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) BAGGENSTOSS,A.H. , M.H.STAUFFER : Posthepatitic and Alcoholic Cirrhosis:Clinicopathologic Study of 43 Cases of Each. Gastroenterology 22 157-180 (1952)

2) BECK,K. , W.CREUTZFELDT : Die Todesursachen bei der Leberzirrhose.Acta hepato-splenol. 10 91-109 (1963)

3) BECKMANN,K. : Leberkrankheiten,Thieme Stuttgart (1957)

4) BETTENDORF,H. : Untersuchungen über Ätiologie,Komplikationen und Prognose der Leberzirrhose an einem ausgewählten Krankengut von 600 Patienten.Diss.med.Gießen (1969)

5) BRICK,J.B. , E.D.PALMER : One Thousand Cases of Portal Cirrhosis of the Liver. Arch.intern.Med. 113 501 - 511 (1964)

6) CERJEK,S. , R.OESTERLE , E.WILDHIRT : Beziehungen zwischen Ätiologie und Oberflächenveränderungen der Leber bei Leberzirrhose. Z.Gastroenterologie 2 201-207 (1964)

6A) COLTON,TH. : Statistics in medicine,1.edition. Boston:Little,Brown and Company (1974)

7) CREUTZFELDT,W. , K.BECK : Erhebungen über die Ätiologie,Pathogenese,Therapieerfolg und Überlebenszeit an einem unausgewählten Krankengut von 560 Patienten mit Leberzirrhose.Dtsch.med.Wschr. 91 682-688 (1966)

8) CREUTZFELDT,W. , H.FRERICHS , K.SICKINGER : Liver diseases and diabetes mellitus. In:H.Popper und F.Schaffner (Hrsgb.) Grune and Stratton,New York - London (1970)

8A) CUTLER,S.J. , F.EDERER : Maximum utilization of the life table method in analyzing survival.J.Chron.Dis. 8 699-703 (1958)

9) EDITION : Cirrhosis of the liver on the increase. Journal of hygiene,epidemiologie,microbiologie and immunologie 14 125-127 (1970)

10) EPPINGER,H. : Zit.bei Ufer,Ch.,W.Dölle,G.A.Martini : Überlebensdauer und Prognose bei Kranken mit Leberkoma.Internist 7 43-47 (1966)

11) EPPLE,A. : Untersuchungen über die Ätiologie,Komplikationen und Prognose der Leberzirrhose im Vergleich zur Untersuchung in Gießen.Diss.med.Würzburg (1975)

12) EPPLE,A. , H.A.KÜHN , H.LIEHR : Ätiologie,Komplikationen und Prognose der Leberzirrhose; Untersuchungen an einem unausgewählten Krankengut von 917 Patienten.Med.Welt 27 , 16 727-733 (1976)

13) FRANK,H. , I.LEODOLTER : Leberzirrhose Dtsch.med.Wschr. 96 1291-1296 (1971)

14) FRANKEN,F.H. , D.AMELUNG , P.GARKE , D.POHLE , H.LIEBERMEISTER , F.J.DEUPMANN : Katamnestische Untersuchungen zum Problem der posthepatitischen Leberzirrhose.Dtsch. med.Wschr. 91 1753-1760 (1966)

15) FRANKEN,F.H. , D.MOHR : Katamnestische und klinische Untersuchungen zur Prognose der Leberzirrhose.Acta hepato-splenol. 16 185-196 (1969)

16) GARCEAU,A.J. : The Natural History of Cirrhosis
I.Survival with Esophageal Varices
II.The Influence of Alcohol and Prior Hepatitis on Pathology and Prognosis.
New Engl.J.Med. 268 469-473 (1963)
und 271 1173-1179 (1964)

17) GARCEAU,A.J. and the BOSTON INTER-HOSPITAL LIVER GROUP : The natural history of cirrhosis complicated by esophageal varices.II.Weltkongreß für Gastroenterologie,München 1962.Vol.III. S.365

18) GIGGLBERGER,H. : Zur Ätiologie der Leberzirrhose. Klinisch-statistische Untersuchungen an 400 Kranken.Acta hepato-splenol. 15 415-423 (1968)

19) GIGGLBERGER,H. : Zur Klinik der Leberzirrhose. Acta hepato-splenol. 16 34-46 (1969)

20) HÄLLEN,J. , H.KROOK : Follow-up Studies on an unselected ten-year material of 360 patients with liver cirrhosis in one community.Acta med.Scand. 173 , 4 479-493 (1963)

21) HARTMANN,F. : In:E.Wildhirt,Fortschritte der Gastroenterologie.Urban u.Schwarzenberg, München (1960)

21A) HEGGLIN,M. , W.SIEGENTHALER : Differentialdiagnose innerer Krankheiten.Thieme Stuttgart (1980)

22) HOLZNER,R. , E.RISSEL , K.SPRINGER : Zur Ätiologie und Todesursache der verschiedenen Formen der Leberzirrhose.Dtsch.med. Wschr. 81 264-267 (1956)

23) KALK,H. : Die chronischen Verlaufsformen der Hepatitis epidemica in Beziehung zu ihren anatomischen Grundlagen.Dtsch.med. Wschr. 72 308-313 (1947)

24) KALK,H. : Über die Leberzirrhose nach Hepatitis epidemica.Ärztl.Wschr. 3 161-168 (1948)

25) KALK,H. : Zirrhose und Narbenleber.Ferdinand Enke Verlag,Stuttgart (1957)

26) KÜHN,H.A. : Die Ätiologie der Cirrhose vom klinischen Standpunkt.Gastroenterologia Suppl.ad Vol. 95 53-74 (1961)

27) LEEVY,C.M. , C.M.RYAN , J.C.FINEBERG : Zit.bei Strohmeyer G.,K.Becker : Die Leber beim Diabetes mellitus.Internist 5 106-111 (1964)

28) LELBACH,W.K. : Zur leberschädigenden Wirkung verschiedener Alkoholika.Dtsch.med. Wschr. 92 233-238 (1967)

29) LELBACH,W.K. : Leberschäden bei chronischem Alkoholismus,Teil I+II sowie Teil III +IV .Acta hepato-splenol. 13 321--349 (1966) und 14 9-39 (1967)

30) MAIER,CH. : Katamnestische Untersuchungen an 138 Patienten mit Leberzirrhose und oberer Gastrointestinalblutung Diss.med.Tübingen (1981)

31) MARTINI,G.A. , CH.BODE : The epidemiology of cirrhosis of the liver.In:Alcoholic cirrhosis.Nordiska Bokhandelns Förlag Stockholm (1970)

32) MÜLLER,A.H. : Gedanken zur Ätiologie der Leberzirrhose.Dtsch.med.Wschr. 72 192-195 (1947)

33) MÜTING,D. , W.LACKAS , H.REIKOWSKY , S.RICHMONT : Leberzirrhose und Diabetes mellitus Dtsch.med.Wschr. 91 1433-1438 (1966)

34) PEQUIGNOT,G. : Die Rolle des Alkohols bei der Ätiologie von Leberzirrhosen in Frankreich. Münch.med.Wschr. 103 1464-1468 (1961)

35) PEQUIGNOT,G. : Les problèmes nutritionnels de la société industrielle.Vie med.Canad. Franc. 3 216-225 (1974)

36) POCHE,R. , K.TH.SCHUMACHER : Zit.bei Strohmeyer G., K.Becker : Die Leber beim Diabetes mellitus.Internist 5 106-111 (1964)

37) POPPER,H. , F.SCHAFFNER : Die Leber.Struktur und Funktion.Thieme Stuttgart (1961)

38) RATNOF,O.D. , A.I.PATEK : Natural history of Laennec's cirrhosis,analysis of 386 cases. Medicine 21 207-268 (1942)

39) RUF-BÄCHTIGER,L. : Zur Prognose der Leberzirrhose. Schweiz.med.Wschr. 97 74-78 und 124-128 (1967)

40) SAUNDERS,J.B. , J.R.F.WALTERS , P.DAVIES , A.PATON : A 20-year prospective study of cirrhosis.British Medical Journal, Volume 282 263-266 (1981)

41) SCHAEFER,I.W. , L.SCHIFF , F.A.GALL , Y.OIKAWA : Progression of Acute Hepatitis to Postnecrotic Cirrhosis.Amer.J.Med. 42 348-358 (1967)

42) SCHMID,M. : Die chronische Hepatitis - Experimentelle Medizin,Pathologie und Klinik, Bd.18 .Springer,Berlin-Heidelberg-New York (1966)

43) SCHNEIDERBAUR,A. : Zur Frage der Häufigkeit,der Zunahme und der Ätiologie der Leberzirrhose.Wien.med.Wschr. 114 738-747 (1964)

44) SCHÖN,H. , B.ENGLISCH , H.WÜST : Serumfermentuntersuchungen bei der Hepatitisepidemie. Dtsch.med.Wschr. 85 265-267 (1960)

45) SCHREIBER,H.W. , A.LUCHMANN , K.H.SCHRIEFERS , G.ESSER : Über das Ulkus bei der Leberzirrhose.Dtsch.med.Wschr. 89 1787-1789 (1964)

46) SHERLOCK,SH. : Krankheiten der Leber und Gallenwege. 3.Auflage München : Lehmann 1965

47) SIEGE,K. : Untersuchungen über Leberfunktionsstörungen und Lebererkrankungen bei Diabetes mellitus.Dtsch.Z.Verd.Stoffwechselkrh. 21 128-138 (1961)

48) STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN : Fachserie A : Bevölkerung und Kultur Reihe 2 und 7 . Stuttgart und Mainz : Kohlhammer 1967-1974

49) STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN : Statistisches Jahrbuch 1980.Stuttgart und Mainz : Kohlhammer 1980

50) STROHMEYER,G. , K.BECKER : Die Leber beim Diabetes mellitus.Internist 5 106-111 (1964)

51) STRÜBEL,L. , U.PRINZING , R.PIRTKIEN , W.A.MÜLLER : Beitrag zur Ätiologie,Prognose und therapeutischen Beeinflußbarkeit von Lebercirrhose und chronischer Hepatitis - Behandlungsversuche mit einem Vitamin-Kombinationspräparat. Acta hepato-splenol. 12 34-44 (1965)

52) SUMMERSKILL,W. , C.DAVIDSON , H.DIBLE , K.MALLORY , SH.SHERLOCK , M.TURNER , S.WOLFE :Cirrhosis of the Liver:A Study of Alcoholic and Nonalcoholic Patients in Boston and London.New Engl.J.Med. 262 1-9 (1960)

53) THALER,H. : Die Fettleber und ihre Probleme. Internist 7 21-27 (1966)

54) THALER,H. : Die Leberzirrhosen.Dtsch.med.Wschr. 91 733-738 (1966)

55) THALER,H. : Alkohol und Leberschaden.Dtsch.med.Wschr. 94 1213-1217 (1969)

56) UFER,CH. , W.DÖLLE , G.A.MARTINI : Überlebensdauer und Prognose bei Kranken mit Leberkoma. Internist 7 43-47 (1966)

57) WEPLER,W. : Die posthepatische Lebercirrhose. Gastroenterologia Suppl.ad Vol. 95 30-52 (1961)

58) WILDHIRT,E. : Klinische und bioptische Beobachtungen über die Ätiologie der Lebercirrhose. Med.Klin. 50 1093-1096 (1955)

59) WILDHIRT,E. : Hepatologie für die Praxis,Reihe "Kolloquium Homburg",Chemiewerk Homburg,Zweigniederlassung der Degussa

60) YAMAGATA,S. , J.KAITO : Liver cirrhosis and hepatoma, role and significance of laparoscopic examination,direct biopsy and various hepatic function tests.II.Symposion, Intern.association for the study of the Liver,Bad Reichenhall 1962

61) YOSHIDA,T. , H.KAWATA , O.FUKUI , T.KOIZUMI , M.ASADA , M.WADA : Cirrhosis of the Liver in Japan.Acta hepato-splenol. 12 268-278 (1965)

Danken möchte ich Herrn Dr.med.E.H.Egberts für die freundliche Unterstützung,die mir bei der Durchführung meiner Arbeit zuteil wurde sowie Herrn Dr.med.W.Grauer, der mir bei der Auswertung der Daten und bei der Aufstellung des Computerprogramms sehr behilflich war.

Herrn Dr.Deichsel danke ich für die statistische Beratung.

Ein besonderer Dank auch an Frau Hengen,unsere Labor-Assistentin,für die mühsame Anfertigung der schönen Zeichnungen.

Herrn Priv.-Doz.Dr.med.H.Schomerus danke ich,daß er mich mit der Bearbeitung des Themas betraut hat und mir wertvolle Hinweise gab.

Herrn Prof.Dr.med.W.Dölle danke ich,daß er mir die Arbeit in seiner Klinik ermöglichte.

L E B E N S L A U F

Am 31.12.1954 wurde ich, Wolfgang Gulich, als Sohn des Erhard Gulich und der Inge Gulich, geb. Birkhold in Stuttgart geboren.

Ostern 1961 wurde ich in die Schwabschule in Stuttgart eingeschult. Im Juni 1961 zogen wir nach Koblenz. Dort trat ich in die Volksschule in Koblenz-Pfaffendorf ein, verblieb in dieser Schule bis zum vierten Schuljahr und wechselte dann auf das Eichendorff-Gymnasium über.

Im Dezember 1967 fand ein weiterer Wohnungswechsel nach Rheinbach statt. Ich besuchte jetzt das Helmholtz-Gymnasium in Bonn-Duisdorf, an dem ich im Mai 1973 mein Abitur ablegte.

Die berufliche Veränderung meines Vaters hatte einen weiteren Wohnungswechsel nach Wendlingen zur Folge.

Am 2. Juli 1973 wurde ich zum SanBtl 210 nach Kempten eingezogen.

Bis zur Zuteilung meines Studienplatzes, zunächst in Chemie/Biochemie im Oktober 1975 in Tübingen, arbeitete ich als kaufmännischer Angestellter in der Firma Bierbrauer+Nagel in Stuttgart.

Während meines Biochemiestudiums legte ich in folgenden Fächern Vordiplom-Prüfungen mit Erfolg ab: Physik, Zoologie, Botanik, Anatomie und anorganische Chemie.

1978 erhielt ich meinen Medizinstudienplatz. Im März 1980 legte ich in Tübingen mein Physikum ab, am 19.10.84 das Staatsexamen.